ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 102

# LES IMMUNOGLOBULINES IgA DANS L'ESPÈCE BOVINE

## THESE

**pour le Doctorat Vétérinaire**

**Diplôme d'Université**

*présentée et soutenue publiquement en 1974*
*devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Abdeladim LHAFI**

*Né en 1949 à AHFIR (Maroc)*

Jury :

Président : M^me^ ENJALBERT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : MM. LAUTIÉ, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
TOURNUT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0030

# LES IMMUNOGLOBULINES IgA DANS L'ESPÈCE BOVINE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1974 N° 102

# LES IMMUNOGLOBULINES IgA DANS L'ESPÈCE BOVINE

## THESE

**pour le Doctorat Vétérinaire**
**Diplôme d'Université**

*présentée et soutenue publiquement en 1974*
*devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Abdeladim LHAFI**
*Né en 1949 à AHFIR (Maroc)*

Jury :

Président : M^me^ ENJALBERT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : MM. LAUTIÉ, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
TOURNUT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

# ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR MM. LAUTIE
DIRECTEURS HONORAIRES PONS, DAUBRAY
FLORIO
PROFESSEUR HONORAIRE LOMBARD

## PERSONNEL ENSEIGNANT

**Chaire de Pharmacie et Toxicologie**
Professeur titulaire — M **Godfrain**
Maître Assistant agrégé — Mme **Burgat-Sacaze**

Pharmacie et Toxicologie

**Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales.**
Professeur titulaire — M **Rico**
Maître-Assistant — M **Braun**

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

**Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.**
Professeur titulaire — M **Pavaux**

Anatomie descriptive Extérieur
Anatomie appliquée Tératologie

**Chaire de Physiologie et Thérapeutique.**
Professeur titulaire — MM **Ruckebusch**
Maître de Conférences non Chef de Service — **Fargeas**
Maître-Assistant — **Toutain**

Physiologie Thérapeutique et Pharmacodynamie

**Chaire d'Histologie Anatomie Pathologique.**
Professeur titulaire — MM **Van Haverbeke**
Professeur sans Chaire — **Cabanié**
Maître-Assistant — **Magnol**

Histologie Embryologie Anatomie Pathologique

**Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale.**
Professeur titulaire — MM **Labie**
Maître-Assistant — **Eeckhoutte**
Maître-Assistant — Mme **Benard**

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale

**Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires.**
Professeur titulaire — MM. **Brizard**
Maître de Conférences non Chef de Service — **Dorchies**

Zoologie appliquée Parasitologie externe
Parasitologie interne Clinique

**Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.**
Professeur titulaire — MM. **Florio**
Professeur sans Chaire — **Lescure**
Maître-Assistant — **Guelfi**

Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

**Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour**
Professeur titulaire — MM **Tournut**
Professeur sans Chaire — **Espinasse**
Maître-Assistant — **Bézille**

Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour Clinique
Clinique ambulatoire

**Chaire de Pathologie Chirurgicale.**
Professeur titulaire — MM **Cazieux**
Maître-Assistant — **Dickelé**
Maître-Assistant — **Genevois**

Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

**Chaire de Pathologie de la Reproduction.**
Professeur titulaire — MM **Berthelon**
Professeur sans Chaire — **Royal**
Maître-Assistant — **Tainturier**

Séméiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction Obstétrique Clinique

**Chaire de Maladies Contagieuses Zoonoses Législation Sanitaire.**
Professeur titulaire — MM **Saurat**
Maître de Conférences non Chef de Service — **Chantal**
Maître-Assistant — M **Ganière**

Maladies Contagieuses Zoonoses
Législation Sanitaire

**Chaire de Pathologie générale Microbiologie Immunologie.**
Professeur titulaire — MM **Lautié**
Maître-Assistant — **Meignier**

Microbiologie - Immunologie - Pathologie générale

**Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.**
Professeur titulaire — MM. **Queinnec**
Maître-Assistant — **Darre**

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale
Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions animales

**Chaire d'Alimentation.**
Professeur titulaire — MM **Faliu**
Professeur sans chaire — **Griess**
Maître-Assistant — **Paragon**

Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie Alimentation

## COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

| | |
|---|---|
| Antibiothérapie des Maladies infectieuses | MM **Monnier** |
| Aspect médical des Zoonoses | **Armengaud** |
| Energétique | **Labouche** |
| Initiation à l'Informatique Biomédicale | **Fernet** |
| Agronomie | **Combret** |
| Métabolisme | **Raynaud** |

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924)

A MES PARENTS

Puissent-ils trouver dans ce modeste travail, le témoignage de mon affection sincère et de ma profonde reconnaissance.

A MES FRERES ET SOEURS

A MES BEAUX-FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MADAME LE PROFESSEUR ENJALBERT

*Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUTIÉ

*Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.*
*Chevalier de l'Ordre National du Mérite.*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURNUT

*De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.*
*Chevalier de l'Ordre National du Mérite.*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR MEIGNIER

*Maître-assistant à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.*

Pour le remercier de son dévouement et de ses conseils au cours de l'élaboration de cette thèse. Modeste preuve de notre respectueuse reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DE

L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

# SOMMAIRE

GENERALITES : ..... 1
Les immunoglobulines des Bovins : ..... 1
Le système immunosécrétoire des Bovins : ..... 2

CHAPITRE I : METHODES D'ETUDE : ..... 5

I - CRITERES DE DEFINITION DES IgA : ..... 5

II - METHODES DE FRACTIONNEMENT : ..... 6
A - Relargage : ..... 6
B - Précipitation isoélectrique : ..... 6
C - Chromatographie d'adsorption : ..... 6
D - Chromatographie sur échangeuses d'ions : . 6
E - Chromatographie sur tamis moléculaire : . 7
F - La cristallisation : ..... 7

III-ANALYSES ET CRITERES DE PURETE : ..... 7
A - Méthodes physiques : ..... 7
1) L'électrophorèse de zone : ..... 7
2) L'ultracentrifugation : ..... 7
3) La chromatographie sur résines échangeuses d'ions ou sur substances adsorbantes : ..... 8
B - Méthodes immunologiques : ..... 8
1) Méthode de double diffusion (Oudin-Ouchterlony) : ..... 8
2) Immunoélectrophorèse : ..... 8

IV - PREPARATION DES IgA ET DE LA PIECE DE TRANSPORT : ..... 8
A - Méthodes générales : ..... 8
B - Exemple : ..... 10

V - SERUM ANTI-IgA : ..... 10

CHAPITRE II : CARACTERES GENERAUX : ..... 11

I - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES : ..... 11
A - Les IgA : ..... 11
B - La pièce sécrétoire : ..... 11
C - Les IgA sécrétoires : ..... 12

II - STRUCTURE : ..... 13

III-PROPRIETES BIOLOGIQUES : ..... 16
A - Allotypie : ..... 16
B - Propriétés antigéniques : ..... 16
C - Pouvoir anticorps : ..... 18
1) Activités bactéricide et bactériostatique : ..... 18
2) Pouvoir agglutinant : ..... 19
3) Pouvoir neutralisant : ..... 19

CHAPITRE III : PHYSIOLOGIE : ..... 21

I - ETUDE STATIQUE : ..... 21
A - Les taux : ..... 21
B - Facteurs de variations : ..... 22
1) L'espèce : ..... 22
2) La race : ..... 22
3) L'âge : ..... 22
4) Les variations physiologiques : .. 24

II - ETUDE DYNAMIQUE : SYNTHESE : ..... 25
A - Sites de synthèse : ..... 25
1) Preuves de la synthèse locale : .. 25
2) Etude des différents appareils : . 27
a) les intestins : ..... 28
b) la mamelle : ..... 29
c) les glandes salivaires : .. 36
d) les glandes lacrymales : .. 37
e) le thymus : ..... 37
f) le tractus génital : ..... 37
g) la muqueuse respiratoire : 37
h) l'oreille moyenne : ..... 38
B - Mécanisme de synthèse des IgA et de la pièce sécrétoire : ..... 38
C - Catabolisme - Demi-vie : ..... 40

CHAPITRE IV : ROLE DES IgA - APPLICATIONS PRATIQUES : ..... 41

I - ROLE DE BARRIERE : ..... 41

II - DEVELOPPEMENT DE LA FLORE DIGESTIVE DU VEAU NOUVEAU-NE : ..... 43

III-ROLE DANS L'IMMUNITE : ..... 43
A - Chez le nouveau-né : ..... 43
1) Immunité passive : ..... 43
2) Immunisation active : ..... 44
B - Chez l'adulte : ..... 45
1) L'appareil respiratoire : ..... 45
2) Le tractus intestinal : ..... 49
3) La glande mammaire : ..... 51
4) Le tractus génital : ..... 52
5) Les glandes salivaires : ..... 52
IV - LES EFFETS LOCAUX DE L'IMMUNISATION PARENTERALE : ..... 53
V - ROLE DANS LE PORTAGE : ..... 54
CONCLUSION GENERALE : ..... 57
BIBLIOGRAPHIE : ..... 59

*
* *

# GENERALITES

## LES IMMUNOGLOBULINES DES BOVINS

Définition :

Par immunoglobulines, on désigne une famille de protéines de haut poids moléculaire, qui ont en commun, des propriétés physiques et chimiques, une structure de base et des déterminants antigéniques. Elles possèdent une mobilité électrophorétique $\gamma$ ou $\beta$ lente. Cette famille englobe toutes les molécules à activité anticorps aussi bien que les protéines des myélomes, les protéines de BENCE JONES et les sous-unités des immunoglobulines produites naturellement dont l'activité anticorps n'a pas encore été démontrée.

PIERCE & FEINSTEIN (1965) séparent les immunoglobulines bovines en trois fractions qu'ils baptisent S1, S2 et S3 [101].

MURPHY et coll. (1965) mettent en évidence les IgM et les IgG. L'électrophorèse permet de reconnaître dans la classe des IgG, deux composantes [92] :

- 1 composant à migration rapide : les IgG 1
- 1 composant à migration lente : les IgG 2.

Selon AALUND (1968), les sécrétions de bovins seraient dépourvues d'IgA et ne contiendraient que des IgG et des IgM [1].

BUTLER et coll. (1968) isolent chez la vache une glycoprotéine (Gp-a) à partir du lait normal, et montrent qu'elle est particulièrement abondante dans cette sécrétion. Cette Gp-a a été mise en évidence sous sa forme libre dans les cultures de glandes lacrymales et de glandes mammaires [25].

MACH et coll. (1969) identifient par la technique d'immunoélectrophorèse les IgA dans le colostrum et la salive de bovins, mais n'arrivent pas à les mettre en évidence dans le sérum sanguin [84].

BUTLER (1969), puis STONE (1970) identifient les IgA dans le sérum de bovins [10] [122].

Les travaux de MACH et PAHUD (1971) montrent que l'immunoglobuline majeure dans les larmes, la salive, les sécrétions nasales et gastro-intestinales des bovins, ovins et caprins, est l'IgA sécrétoire [86].

Ainsi, trois classes d'Ig antigéniquement distinctes ont été décrites dans l'espèce bovine :

- les IgM
- les IgG : qui renferment elles-mêmes deux sous-classes :
  - les IgG 1
  - les IgG 2
- les IgA.

Il existe probablement une troisième sous-classe d'IgG, de même que l'hétérogénéite des IgA est vraisemblable [19]. Quant à l'activité réaginique, elle apparaît portée par les IgG 1, mais celles-ci pourraient renfermer d'éventuelles immunoglobulines IgE [20].

## LE SYSTÈME IMMUNOSÉCRÉTOIRE DES BOVINS

Dès 1927, BESREDKA [7] publia des travaux sur l'immunisation locale, qui sont restés dans l'ombre, malgré les expériences de WALSH et CANNON, qui montrèrent la production locale d'anticorps au niveau de la cavité nasale ; ce désintérêt est dû à la primauté longtemps établie du concept selon lequel les anticorps des sécrétions externes résultaient du transfert d'anticorps sériques [139]. Il a fallu attendre les travaux de HANSON (1961) et CHODIRKER (1963), pour que la preuve soit faite sur la prédominance des IgA dans les sécrétions externes, ce qui a abouti à la notion de système immunologique sécrétoire à IgA [60] [29].

Actuellement, il est établi que les mammifères possèdent un mécanisme de réponse immunitaire "multipotentiel" de type cellulaire et humoral. Les

réponses humorales se divisent en deux [5] :

- le système interne formé par les ganglions lymphatiques, le thymus et la rate. Il produit des anticorps circulants, essentiellement des IgM et des IgG.

- le système sécrétoire externe qui renferme des cellules lympho-réticulaires des glandes salivaires, lacrymales et mammaires, et de la sous-muqueuse des tractus respiratoires, gastro-intestinal et génito-urinaire. Ces cellules élaborent des anticorps IgA en abondance dans les sécrétions muqueuses et glandulaires. Ce système se définit par :

  - un rapport IgA/IgG plus élevé que dans le sérum ;
  - la structure des IgA sécrétoires qui diffère de celle des IgA sériques, en particulier par l'existence d'un élément caractéristique : la "pièce sécrétoire", ou "pièce de transport" ;
  - l'IgA qui y est produite localement ;
  - l'IgA qui constitue l'anticorps prédominant ;
  - la formation d'anticorps qui est mieux stimulée par une sollicitation locale de l'antigène.

Mais la présence du sytème sécrétoire ne s'exprime pas seulement par la synthèse d'anticorps locaux. Bien que moins étudiée, la production de lymphocytes spécifiquement sensibilisés est réelle. Ceci exprime un aspect particulier de la réponse immunitaire, apparemment indépendant des anticorps humoraux [139].

Dans l'espèce bovine, la caractéristique la mieux définie du système immunosécrétoire, a d'abord été le transfert d'IgG 1 dans le colostrum et dans le lait [92] [101].

CURTAIN et coll. (1971) pensent que ce sont les IgG 1 qui prédominent dans les sécrétions exocrines et dans les plasmocytes situés dans les muqueuses externes. Ils leur attribuent le rôle essentiel dans les défenses externes ; cependant, ces auteurs n'ont pas étudié les IgA [35].

L'immunoglobuline IgG 1 a requis une attention particulière dans l'immunologie bovine, et, jusqu'à une époque récente, il y avait peu ou pas de preuves sur l'existence d'un système immunosécrétoire à IgA, comme il a été décrit chez les autres espèces [123] ; l'identification plus récente des IgA sécrétoires chez les bovins [84] et les réactions sérologiques croisées entre cette immunoglobuline et l'IgA humaine [136] lui ont accordé un intérêt considérable quant à son rôle dans le mécanisme d'immunodéfense chez cette espèce.

Le système immunosécrétoire à IgA a donc été clairement caractérisé dans l'espèce bovine ; il est semblable à celui rencontré chez les non-ruminants [21] [22] à l'exception de la glande mammaire qui présente des particularités que nous étudierons en détail.

*
* *

# CHAPITRE I
# METHODES D'ETUDE

## I - CRITÈRES DE DÉFINITION DES IgA

On a rencontré de grandes difficultés pour définir chez les animaux, l'immunoglobuline sérique qui correspondait aux IgA de l'Homme. Un critère important a été sa présence dans les sécrétions externes, telles que la salive et le colostrum. Ensuite, on a montré que les IgA bovines ont une antigénicité commune avec les IgA humaines [86] ; ainsi, un antisérum anti IgA de l'Homme est capable de précipiter spécifiquement les IgA sécrétoires bovines.

La comparaison entre les IgA de l'Homme et celles des différents mammifères permet de les identifier sans ambiguïté [137]. Le premier critère serait de déterminer les homologies entre les séquences d'acides aminés de la chaîne $\alpha$ de l'Homme, et celles de la chaîne lourde des immunoglobulines à comparer ; ceci étant difficile à réaliser, le critère décisif utilisé au niveau de la pratique de laboratoire met à profit les réactions immunologiques croisées entre les antisérums spécifiques pour l'IgA humaine d'une part, et d'autre part, l'IgA du chien, du chat, des ovins, des bovins, des caprins, des porcins, du cheval et du hérisson (mammifère primitif).

Les IgA de plusieurs espèces de mammifères ont la propriété de se combiner *in vitro* à la pièce sécrétoire libre ; ce qui fournit le troisième critère d'identification.

A côté de ces trois critères, on peut recourir accessoirement aux propriétés physico-chimiques pour caractériser les IgA, mais avec beaucoup plus de risques d'erreurs. Ainsi, les IgA 7S du sérum de bovins ont-elles longtemps été confondues avec une protéine appelée "composant X" parce qu'elles présentaient la même mobilité électrophorétique [43].

## II - MÉTHODES DE FRACTIONNEMENT

Nous nous limiterons dans ce chapitre, à décrire très sommairement les méthodes générales utilisées dans le fractionnement des protéines et nous donnerons à titre d'exemple le procédé de préparation des IgA décrit par LOGAN et PENHALE [82].

### A - RELARGAGE :

Le sulfate d'ammonium, les phosphates alcalins à haute concentration précipitent les protéines. En utilisant des sels de concentration croissante, on provoque successivement le relargage des protéines de plus en plus solubles. On a ainsi souvent un premier fractionnement qui n'est pas excellent, car on obtient à peu près toujours des mélanges de protéines.

### B - PRECIPITATION ISOELECTRIQUE :

On fait varier le pH du milieu. Au voisinage de leur point isoélectrique, les protéines tendent à précipiter. On peut ainsi séparer des protéines de $pH_i$ très différents.

### C - CHROMATOGRAPHIE D'ADSORPTION :

Un certain nombre de substances solides réduites en poudre ou sous forme de gel sont capables de fixer des protéines par des liaisons faibles, relativement peu spécifiques : alumine, phosphate de calcium, silice, amidon. On peut décrocher les protéines par des éluants très variés.

### D - CHROMATOGRAPHIE SUR ECHANGEUSES D'IONS :

Cette méthode est l'une des plus intéressantes. Elle fait intervenir à la fois l'adsorption et l'échange d'ions. Les supports utilisés sont le D. E. A. E. cellulose (diéthylaminoéthyl cellulose) qui est un échangeur d'anions et le carboxylméthyl ou C M-cellulose, échangeur de cations.

Les protéines dissoutes dans le tampon sont versées sur la colonne; on élue par un tampon à pH variable avec le temps, croissant ou décroissant. On sépare les protéines selon leurs charges et leur $pH_i$ en utilisant un collecteur de fractions.

E - CHROMATOGRAPHIE SUR TAMIS MOLECULAIRE :

Elle permet en particulier de séparer une protéine de poids moléculaire particulièrement élevé, ou au contraire faible, en utilisant différents types de dextranes (Sephadex).

F - LA CRISTALLISATION :

Elle permet parfois d'obtenir une protéine pure. Elle se fait très souvent à partir d'un milieu salin concentré.

## III - ANALYSES ET CRITÈRES DE PURETÉ

A - METHODES PHYSIQUES :

Lorsqu'on pense avoir isolé une protéine pure, on utilise des critères de pureté pour s'assurer que l'on n'a affaire qu'à une protéine unique. On met en jeu les méthodes suivantes :

1) L'électrophorèse de zone :

Elle se fait sur un support très sélectif (gel d'amidon, gel de polyacrylamide) ; elle ne doit montrer qu'une seule bande après coloration par un colorant spécifique des protéines.

2) L'ultracentrifugation :

Elle ne doit mettre en évidence qu'un seul pic symétrique.

3) La chromatographie sur résines échangeuses d'ions ou sur substances adsorbantes :

Elle ne doit également montrer, après élution qu'un seul pic dans les tubes du collecteur de fractions.

B - METHODES IMMUNOLOGIQUES :

Elles permettent d'analyser un mélange protéique, d'identifier deux protéines, ou de vérifier la pureté d'une protéine. Deux méthodes sont essentiellement utilisées.

1) Méthode de double diffusion (Oudin-Ouchterlony) :

Dans une boîte de Pétri remplie d'un gel d'agar, on creuse deux orifices et on remplit le premier avec de l'antigène et le second avec du sérum de l'animal qui a reçu cet antigène par injection. L'antigène et l'anticorps diffusent et il se forme au lieu de rencontre des précipités blancs [97].

2) Immunoélectrophorèse :

L'antigène est réparti sur la longueur d'une plaque, sous l'action d'un courant électrique, à partir d'un orifice central. L'anticorps remplit la rigole longitudinale. Les lignes de précipitation se forment à la suite de la double diffusion. C'est une excellente méthode d'analyse et un critère de pureté.

## IV - PRÉPARATION DES IgA ET DE LA PIÈCE DE TRANSPORT

A - METHODES GENERALES :

On peut préparer les IgA à partir du lait, de la salive, des sécrétions nasales, bronchiques, gastro-intestinales, et de l'urine. Mais il est plus commode

d'utiliser le colostrum, parce qu'il est plus diponible et riche en IgA. Le choix d'une technique de fractionnement et de dosage doit être adapté au fluide à analyser, car chaque sécrétion est un mélange complexe de protéines et de constituants divers. Au niveau du tractus respiratoire, la difficulté réside dans l'obtention des sécrétions en quantité suffisante. L'irrigation des muqueuses avec du sérum physiologique, puis la concentration du liquide recueilli conduisent à des résultats qui ne s'appliquent plus aux sécrétions natives. Le même problème se pose pour les sécrétions du tractus génital chez la femelle.
D'autre part, l'interprétation des résultats de détection ou de dosage demande toujours une certaine prudence :

1) La finesse des techniques de détection des anticorps peut varier selon la nature et les propriétés des diverses classes d'immunoglobulines. Ceci est particulièrement vrai quand on veut doser les IgA par les méthodes immunologiques, alors que les coefficients d'affinité de cette classe d'immunoglobulines pour l'antigène sont assez faibles.

2) La dilution des anticorps dans l'organisme animal varie avec les classes d'immunoglobulines. Etant donné leur grande taille moléculaire, les IgM restent essentiellement en position intravasculaire, alors que les autres classes d'immunoglobulines diffusent beaucoup plus rapidement.

3) Enfin, il faut tenir compte du catabolisme des immunoglobulines. Les IgG ayant une durée de vie plus longue que celle des IgA, leur concentration sérique est donc plus grande. Inversement, dans les intestins, le catabolisme des IgG est plus accéléré par la dégradation enzymatique, et leur concentration est donc beaucoup plus inférieure à celle des IgA. Donc les taux que l'on détecte sont le résultat d'un mécanisme en équilibre entre les processus cataboliques et les processus de synthèse.

B - EXEMPLE :

LOGAN et PENHALE (1972) utilisent le sérocolostrum bovin comme matériel de départ. Dans un premier temps, ils font précipiter les gamma-globulines par une solution de sulfate de sodium à 28 % (P/V) ; dans un deuxième temps, ils procèdent au fractionnement de ce précipité redissous par chromatographie sur D. E. A. E. cellulose. En utilisant un tampon phosphaté (0,02 mole) au pH 6,5, les auteurs obtiennent l'élution des IgG en premier. Ensuite, sous l'action de 0,1 mole du même tampon et le pH maintenu fixe, la fraction contenant les IgA se dépose ; celle-ci est reprise, purifiée par passage et repassage sur Sephadex G200, jusqu'à obtention d'un pic unique et symétrique [82].

La pièce de transport est, en général, extraite du lait, parce qu'elle est abondante dans cette sécrétion sous sa forme libre. Le lait est centrifugé pour le débarrasser de ses matières grasses, puis additionné de sulfate d'ammonium saturé à 50 % et à la température ambiante. Les protéines qui précipitent sont redissoutes et appliquées sur une colonne de D. E. A. E. cellulose tamponné avec 0,01 mole de phosphate. La pièce de transport n'est pas retenue par la colonne de cellulose, on la récupère souillée avec une petite quantité d'IgG. On la purifie par filtration sur gel de Sephadex G200 et par ultracentrifugation sur gradient de densité de saccharose [85].

## V - SÉRUM ANTI-IgA

Sur un mouton, LOGAN et PENHALE [82] procèdent à une série d'injections intramusculaires d'IgA purifiées, additionnées de l'adjuvant complet de FREUND. Ensuite, on injecte cette immunoglobuline, sans adjuvant, par voie intraveineuse. L'antisérum obtenu est rendu spécifique des IgA par adsorption sur les IgM, les IgG, le sérum précolostral et la pièce de transport préparée par la méthode MACH et PAHUD [84].

*
* *

# CHAPITRE II
# CARACTERES GENERAUX

## I - PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

### A - LES IgA :

• Ce sont des immunoglobulines qui, à l'électrophorèse présentent une mobilité β2 et se révèlent plus homogènes que les IgM et les IgG [42].

• La technique de filtration sur gel montre que toutes les IgA sériques dans l'espèce bovine sont sous forme de dimères (11S environ) [86], alors que la méthode d'immunodiffusion radiale, plus sensible, permet de mettre en évidence les IgA 7S dans le sérum sanguin des bovins.

• La zone d'élution des IgA sériques bovines sur un gel de Sephadex G200 permet de situer leur poids moléculaire entre 300 et 400 000 [86]. La chaîne lourde a un poids moléculaire de 60 à 63 000.

• Les IgA sont sensibles au β2 -mercaptoéthanol. Elles ont un taux de carbohydrates de 8 à 9 % [57].

### B - LA PIECE SECRETOIRE :

C'est une glycoprotéine, riche en glycine, dont la vitesse de sédimentation, telle qu'elle a été évaluée par les méthodes de filtration sur gel et de centrifugation sur gradient de densités de saccharose, est de 4 à 7S [107]. Elle a un poids moléculaire de 75 000 [85], ce qui concorde avec les valeurs trouvées chez l'Homme [93].

Il est possible de combiner *in vitro* la pièce sécrétoire humaine ou bovine aux IgA sériques de 9 espèces de mammifères (Homme, bovins, ovins, caprins, équins, chiens, porcins, cobayes, souris [85]). Ce couplage *in vitro* ne se produit qu'avec les IgA dimérisées, ce qui autorise à conclure que l'union, *in vivo*,

entre les IgA et la pièce sécrétoire ne s'opère qu'après dimérisation des molécules d'IgA. D'autre part, en partant d'IgA 7S que l'on polymérise *in vitro*, on n'arrive pas à coupler la pièce de transport aux polymères ainsi obtenus, ce qui signifie que la polymérisation que l'on a effectuée est différente de celle qui se produit *in vivo*. Il semble que, dans les circonstances naturelles, la pièce de transfert forme, dans un premier temps, une liaison non covalente avec les IgA exocrines, ensuite cette liaison est stabilisée par des ponts disulfures [126] [85]. La solidité du couplage expérimental a été éprouvée par dénaturation à l'acide propionique et à la guanidine [85]. Les résultats montrent que :

- la combinaison *in vitro* est semblable à celle qui se fait *in vivo*.

- la combinaison pièce sécrétoire bovine-IgA humaine est identique à celle qui s'établit entre la pièce sécrétoire humaine et l'IgA humaine.

Il faut noter que la pièce de transfert peut se lier aux IgM chez les ruminants qui ont un taux d'IgA sériques faible. Ceci a été observé aussi dans l'espèce humaine chez les individus déficients en IgA [126]. La liaison avec les IgG n'a été décrite chez aucune espèce.

D'autre part, en utilisant un antisérum anti-pièce sécrétoire libre, on remarque qu'il se forme des arcs de précipitation avec des protéines banales ; ceci pourrait indiquer que la Gp-a se combine aux protéines sécrétoires autres que les IgA [22].

## C - LES IgA SECRETOIRES :

La forme la plus typique des IgA bovines est une immunoglobuline couplée à la pièce sécrétoire, et qui se retrouve dans la majorité des sécrétions externes de bovins [86]. Ces IgA sécrétoires ont des propriétés physico-chimiques analogues aux IgA 11S, avec cependant une résistance plus marquée à l'acidité et à la digestion par la pepsine. Cette propriété semble être due à la pièce de transfert.

## II - STRUCTURE

L'étude structurale des IgA a été réalisée par les mêmes méthodes de réduction suivie ou non d'alkylation et de clivage enzymatique, puis d'analyse biochimique ou immunochimique qui ont été appliquées aux autres classes d'immunoglobulines.

Ella a permis d'attribuer à la molécule d'IgA une structure de base identique à celle des IgG, où l'on retrouve quatre chaînes polypeptidiques :

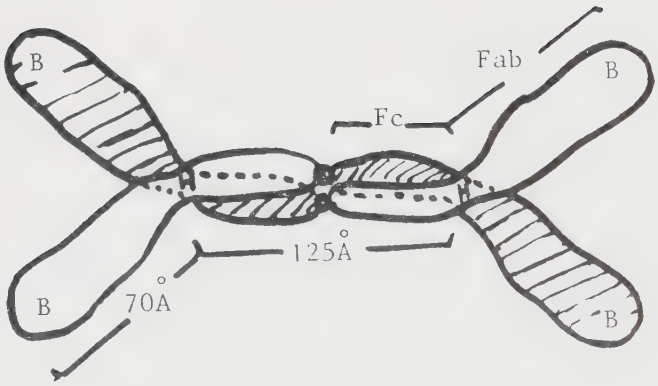
- 2 chaînes lourdes H : de poids moléculaire 50 000 à 70 000 ;
- 2 chaînes légères L : dont le poids moléculaire est de 20 000 ; et les types antigéniques K ou $\lambda$.

Ces chaînes sont unies par des liaisons disulfures ; leur agencement, chez l'Homme, diffère selon l'allotype Am ou $Am_2$ de la molécule.

L'attaque enzymatique est plus difficile à réaliser que pour les IgG. Elle permet régulièrement d'obtenir des fragments F(ab) portant des sites anticorps, tandis que le fragment Fc est souvent détruit.

Une caractéristique structurale des IgA est la tendance à la polymérisation. Hormis l'Homme, chez toutes les espèces prédominent dans le sérum et les sécrétions, des dimères, et à quantités moindre, des polymères plus importants, allant jusqu'au pentamère.

Les examens en microscopie électronique des IgA sériques de l'Homme et des animaux ont montré que les dimères sont formés de deux unités identiques en forme de "Y" [91] assemblés comme l'indique le schéma suivant :




Forme dimère de la molécule d'IgA

B : site de combinaison anticorps
H : liaison flexible
• : ponts cystine entre les deux unités.

L'angle formé par les deux branches attachées par les ponts disulfurés est peu variable. Il indique que la liaison en ce point est rigide. Par contre, si l'on juge par la variabilité des angles observés, la laision paraît très flexible au point H. Il est vraisemblable que les parties qui se lient pour former les dimères soient les fragments Fc, et que les fragments Fab demeurent libres pour permettre la fixation de l'antigène. Donc, l'IgA monomère ressemble étroitement aux IgG et aux IgM quant à la taille, la forme, la position des sites anticorps et la flexibilité de la molécule.

Il est possible, mais moins probable, que seule une paire de chaînes lourdes forme des ponts entre les monomères et que la deuxième paire, bien qu'incapable d'établir des liaisons, soit préparée dans sa configuration stérique pour se lier aux IgA 7S et former de hauts polymères. Il reste à démontrer comment ces polymères d'IgA sont constitués [91] ; l'IgA sécrétoire est formée de deux molécules

d'IgA et d'une pièce de transport. TOMASI (1970) pense que pour les IgA humaines, la fixation de la pièce sécrétoire se fait sur la chaîne α pour plusieurs raisons :

- la fixation est spécifique des IgA.
- la dissociation des IgA 11S par la guanidine donne des composants constitués par une pièce de transfert et deux chaînes α liées entre-elles.
- la protéine "chaîne α" isolée de la salive de sujets atteints de la maladie des chaînes α, contient la pièce sécrétoire.
- On peut coupler *in vitro* la pièce sécrétoire et la chaîne α. Ceci n'est pas possible avec les chaînes γ et μ.

Si la fixation de la pièce sécrétoire a lieu sur la chaîne α, elle se fait probablement sur le fragment Fc, ce qui conduit à établir le schéma suivant : [130].

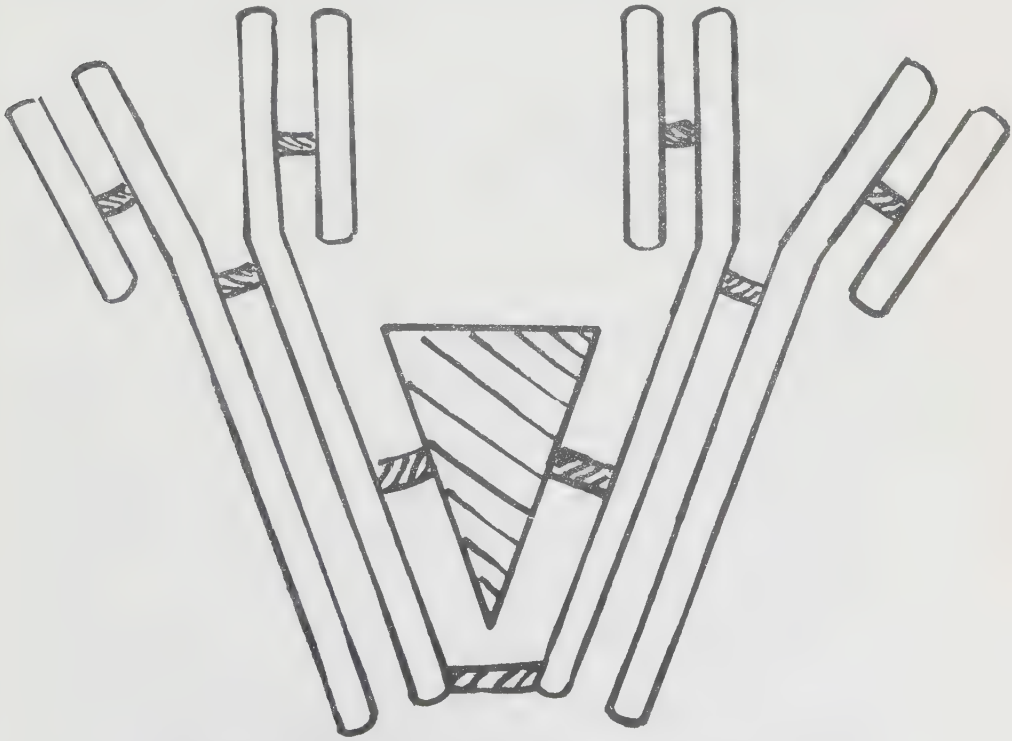


Schéma d'une molécule d'IgA sécrétoire
(TOMASI (T.B.) et BIENENSTOCK (J.) 1968)
Les ponts disulfurés sont représentés par des barres noires. Le triangle foncé représente la pièce sécrétoire.

L'étude structurale des IgA humaines a montré la présence, dans certaines molécules, d'un polypeptide appelé chaîne J (joining chain). Son poids moléculaire est de 20 000 et elle renferme 10 % de sucres. Elle est attachée au fragment Fc et on peut l'en séparer par réduction.

## III- PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

### A - ALLOTYPIE :

L'une des caractéristiques des immunoglobulines est leur extrême degré d'hétérogénéité qui dépasse de loin celui des autres protéines connues, comme les sérums albumines, les β lactoglobulines et la plupart des enzymes [19]. Cette hétérogénéité peut être résumée en divisant les immunoglobulines en isotypes, allotypes et idiotypes sur la base de leurs déterminants antigéniques [8].

Les déterminants isotypiques sont le résultat d'une différence de gènes de structure et forment la base des différences entre les IgG, les IgM, les IgA, les IgD et les IgE.

Les variations alléliques de gène de structure pour une classe, une sous-classe ou un type de chaînes polypeptidiques d'une immunoglobuline donnée s'expriment en déterminants allotypiques [100].

On a mis en évidence un déterminant allotypique $B_1$ sur les chaînes légères des IgA. Il est commun aux IgM, IgG 1, IgG 2 et aux IgA.

Les déterminants idiotypiques se situent dans le fragment Fab et sont caractéristiques à la fois de l'individu [70] et de l'antigène immunisant.

### B - PROPRIETES ANTIGENIQUES :

Les différences antigéniques entre les classes d'immunoglobulines découlent de leurs propriétés physico-chimiques, elles-mêmes conditionnées par une

différence de structure à l'échelle moléculaire. Le pouvoir antigène est porté surtout par les chaînes lourdes ; cependant, l'antigénicité des chaînes légères n'est pas négligeable ; de plus, d'autres déterminants antigéniques naissent de l'association entre les chaînes lourdes et les chaînes légères [19].

Chez l'homme, les chaînes lourdes des IgG, des IgM, des IgA, des IgD et des IgE sont désignées respectivement par $\gamma$, $\mu$, $\alpha$, $\delta$ et $\varepsilon$. A côté de ces différences entre les classes d'immunoglobulines, il existe des particularités antigéniques à l'intérieur d'une même classe. De telles différences sont bien connues pour les IgG ; ainsi, dans l'espèce bovine, on reconnaît deux sous-classes d'IgG : les IgG 1 et les IgG 2.

En ce qui concerne la pièce de transfert, les premières études avaient conclu à une identité antigénique entre les IgA sécrétoires et les IgA sériques. Mais, en utilisant des sérums antisécrétoires, on a pu montrer une spécificité portée par la pièce de transfert [128]. En 1968, BRANDTZAEG a mis en évidence un déterminant antigénique spécifique de la pièce sécrétoire libre et qui est masqué dans la molécule d'IgA 11S intacte [16].

En procédant à des études de dissociation réductives des IgA sécrétoires de bovins, PORTER (1973) identifie une chaîne polypeptidique supplémentaire qui a des caractéristiques électrophorétiques et antigéniques différentes de celles de la chaîne $\alpha$, de la chaîne légère et de celles de la pièce sécrétoire. La séparation de ces composants par filtration sur gel, après clivage réductif des IgA sécrétoires bovines, montre la présence de chaînes électrophorétiquement rapides et qui sont contenues dans la fraction des chaînes légères. Elles sont probablement similaires aux chaînes "J" (joining chains) qui ont été caractérisées dans les IgA sécrétoires de l'Homme, du lapin [59] et du porc [109].

## C - POUVOIR ANTICORPS :

De toutes les classes d'immunoglobulines (IgM, IgG, IgD, IgE et IgA) pouvant être mises en évidence dans les réponses immunologiques intestinales, ce sont certainement les IgA qui posent le plus de problèmes, car elles sont les plus abondantes et leurs effets physiologiques les moins connus [4].

Classiquement, les IgA apparaissent peu actives :

- elles ont une faible affinité pour l'antigène,
- elles fixent faiblement le complément,
- elles n'ont pas d'activité homocytotropique pour les mastocytes.

### 1) Activités bactéricide et bactériostatique :

Sur des vaches vaccinées, par voie diathélique, avec un vaccin vivant formolé d'*Escherichia coli* [145], on ne met en évidence aucune activité bactéricide dans les sécrétions mammaires [145]. On note, par contre, une bactériostase constante allant du 3e au 28e jour de lactation [144]. Les études en vue de déterminer dans quelle classe d'immunoglobuline réside ce pouvoir anticorps spécifique, ne sont pas encore réalisées ; toutefois, on sait que, en utilisant le même protocole de vaccination, on obtient une augmentation du taux des IgG et des IgM entre le 2e et le 3e jour, et une élévation du taux des IgA entre le 2e et le 28e jour. Chez la truie vaccinée contre *E. coli*, l'activité bactériostatique est portée par les IgG colostrales [13].

Il est intéressant de noter que les IgM sont douées d'une activité bactéricide à l'égard des germes Gram (-) [87]. Etant donné que ces immunoglobulines sont présentes dans le sérocolostrum de vaches vaccinées et que celui-ci est dépourvu d'activité bactéricide, on est tenté de penser que les sites de combinaison anticorps des bactéries sont saturés par les anticorps des autres classes d'immunoglobulines, dont le taux a augmenté, empêchant

le pouvoir bactéricide des immunoglobulines IgM de s'exprimer [144].

Enfin, on a montré que les anticorps antileptospirosiques passent dans le colostrum et le lait de vache immunisée : ces anticorps sont portés par les IgA et les IgM [113]. On attribue aux IgA une action bactériostatique en synergie avec l'apolactoferrine [62] et une action synergique du lysozyme et du complément dans la lyse d'*E. coli* [2] ; EDDIE et coll. (1971) n'ont pas retrouvé cette propriété [44].

2) Pouvoir agglutinant :

BUTLER (1971) attribue à toutes les classes d'immunoglobulines bovines une activité anticorps. Les IgG sont des anticorps qui fixent énergiquement le complément, les IgM et les IgA ont des propriétés réelles d'anticorps agglutinants [20].

JENNESS et coll. (1965) montrent que les anticorps spécifiques agglutinant les Brucelles sont portés par les IgG 1, les IgM et les IgA. D'autre part, l'analyse du mucus cervico-vaginal de vache atteinte de trichomonose, de brucellose et de vibriose, révèle la présence d'anticorps agglutinants [68] [69] et ceci en l'absence ou avant l'apparition d'anticorps sériques [141]. En procédant à des inoculations expérimentales de la zone cervico-vaginale avec une suspension virulente de *Vibrio-fetus*, on note l'apparition locale d'agglutinines anti AgO, cinq semaines après. Ces agglutinines sont portées par les IgA [142]. Si on injecte la même suspension virulente de *Vibrio-fetus* associée à l'adjuvant complet de FREUND par la voie sous-cutanée, on note une augmentation dans le taux des IgG et des IgM sériques, avec l'apparition d'agglutinines cervico-vaginales anti *Vibrio-fetus* total, mais portées par les IgG [41] [77] [142] [143]. Nous reviendrons sur les effets locaux de l'immunisation parentérale dans les chapitres suivants.

3) Pouvoir neutralisant :

L'application locale d'un vaccin vivant formolé de *Parainfluenza III* sur la muqueuse nasale de bovins,

permet de les immuniser contre les infections ultérieures par ce même virus [9] [10]. On sait par ailleurs, que les anticorps qui apparaissent dans les sécrétions nasales à la suite d'une rhinotrachéite naturelle ou expérimentale sont surtout portées par les IgA [90]. On a montré que les IgA ont une action neutralisante à l'égard des virus de la rhinotrachéite [88] et de la poliomyélite [72].

*
* *

# CHAPITRE III
# PHYSIOLOGIE

## I - ÉTUDE STATIQUE

### A - LES TAUX :

Dans le sérum sanguin des bovins, les IgG sont quantitativement plus importantes que toutes les autres classes d'immunoglobulines. Elles représentent 25 % à 33 % des protéines totales [43], alors que les IgA sont faiblement représentées. Dans le mucus vaginal et le fluide spermatique, le rapport est également supérieur à 1. Par contre, dans la majorité des sécrétions externes, les taux d'IgA sont les plus élevés. Dans le mucus nasal, elles représentent 30 % du taux des protéines totales et leur concentration est 20 fois plus élevée que dans le sérum [43]. Leur taux dépasse également celui des IgG, dans les sécrétions salivaires, dans les larmes et dans le mucus qui recouvre les cryptes intestinales ; cependant, les IgM prédominent dans les sécrétions à la base des cryptes [107].

Dans les sécrétions mammaires, ce sont les IgG qui ont, de loin, les taux les plus élevés ; elles représentent 75 % des immunoglobulines totales. Les IgG et les IgM représentent ensemble 20 % [108].

| Immuno-globulines | Concentrations mg/ml | | | Pourcentage des Immunoglobulines totales | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | sérum | colostrum | lait | sérum | colostrum | lait |
| IgG 1 | 11,0 | 47,6 | 0,59 | 50 | 81 | 73 |
| IgG 2 | 7,9 | 2,9 | 0,02 | 36 | 5 | 2,5 |
| IgA | 0,5 | 3,9 | 0,14 | 2 | 7 | 18 |
| IgM | 2,6 | 4,2 | 0,05 | 12 | 7 | 6,5 |
| pièce sécrétoire libre | | 0,5 | 0,06 | | | |

B - FACTEURS DE VARIATIONS :

1) L'espèce :

La particularité fondamentale du système immunosécrétoire bovin réside dans la glande mammaire qui élabore très peu d'IgA. Ceci l'oppose à l'Homme, au singe et au lapin [25]. On peut classer les mammifères, chez qui un système immunosécrétoire a été mis en évidence, en trois groupes : [137]

- chez l'Homme (et peut-être chez les autres primates) :
l'IgA prédomine dans le colostrum et dans le lait pendant toute la durée de lactation.

- chez la chienne, la truie et la jument :
les IgG sont les plus abondantes dans le colostrum, mais subissent ensuite une chute brutale, et les taux d'IgA deviennent alors les plus élevés dans le lait.

- chez la vache :
les IgA sont une composante mineure du colostrum et du lait.

2) La race :

Les taux d'IgA sériques chez la race Holstein Friesan [25] sont inférieurs à ceux trouvés chez les Simmental [86] et l'Ayrshire [104].

3) L'âge :

Sur des foetus âgés de 220 jours, donc déjà capables de produire des IgM et des IgG, on n'arrive pas à mettre en évidence des IgA dans la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus et dans le tissu intestinal [116]. Le sérum de ces foetus, testés par la technique de double diffusion d'Ouchterlony, contient des IgM et des IgG, mais ne renferme pas d'IgA. D'autre part, quand on stimule un foetus *in utero* par le virus de la maladie des muqueuses, on note, deux semaines après, une augmentation dans le taux des IgM sériques. Quelques semaines plus

tard, les IgG 1 prennent la relève en subissant une élévation importante. Les taux d'IgG 2 demeurent relativement bas, et les IgA n'ont été détectées que sur un des quatorze foetus testés.

RICE et CARRIERE [111], puis STONE et GITTER [121] n'arrivent pas à détecter des immunoglobulines dans le sérum de veaux nouveau-nés privés de colostrum. Les travaux de MOHENDRA et MERRIMAN (1971) montrent que, par immunoélectrophorèse, on décèle des IgG et des IgM [89], mais on n'arrive pas à détecter les IgA. Donc, si on considère que le passage des immunoglobulines à travers la barrière placentaire n'est pas possible chez les bovins [11], la synthèse foetale apparaît comme la seule source des IgG et des IgM ; quant aux IgA, on admet que, comme chez l'Homme et le porc [109], la synthèse n'intervient pas avant la naissance. Pour BUTLER et coll. (1971), le veau âgé de 7 jours élabore des immunoglobulines de façon analogue à celle de l'adulte, sauf pour le thymus et l'intestin qui sont exempts d'IgA ; mais les études d'immunofluorescence du tissu intestinal du veau âgé de 7 jours montrent que les cellules lymphoïdes au niveau de l'iléon contiennent aussi des IgM, des IgG et des IgA [107].
Des études récentes sur des veaux nouveau-nés privés de colostrum et infectés expérimentalement par *E. coli* ont permis de déceler des IgA dès le deuxième ou troisième jour après la naissance [82]. Ceci semble indiquer l'aptitude très précoce du veau à synthétiser des IgA.

En conclusion, le veau est capable de produire, comme l'adulte, des IgM, des IgG et des IgA. Mais il faut souligner qu'il existe un paradoxe immunologique chez le veau. Le colostrum maternel jouant un rôle protecteur à l'égard des infections microbiennes, empêche le nouveau-né de développer son système immunitaire propre. Les anticorps transmis passivement ont un effet immuno-dépressif et ne permettent pas une réponse active aux sollicitations antigéniques. C'est particulièrement vrai pour les IgG qui représentent

la majorité des immunoglobulines du colostrum des bovins. Des études plus récentes préconisent de vacciner les veaux par voie nasale pour déjouer les effets immunodépressifs des anticorps maternels [117]. Nous reviendrons sur ce point à propos des immunisations locales.

4) Les variations physiologiques :

Sur des vaches en gestation, on remarque que dans les sécrétions mammaires, le rapport IgG/IgA décroît après la parturition [73] ; il passe de 19,8 à 7,3. Cette diminution peut être expliquée par un ralentissement du transfert sélectif des IgG 1 sériques dans le lait [37] [25]. Ceci est confirmé par le fait que la concentration des IgG 1 dans le sérum décroît brutalement d'environ 50 % deux à trois semaines avant le part, alors que les concentrations en IgG 2, en IgM, en IgA et en albumine demeurent inchangées. Les taux d'IgG 1 reviennent à la valeur normale quatre semaines après le vélage [15]. D'autre part, l'arrêt du transport passif des IgA mammaires vers le sang contribue à la diminution du rapport IgG/IgA. La diminution du taux d'IgA salivaires que l'on observe après le part serait due à la chute du taux d'IgA sériques [25].

Bon nombre de facteurs influent sur le taux d'immunoglobulines chez les mammifères domestiques. On a remarqué que sur des bovins, en Grande-Bretagne, des différences significatives peuvent affecter les taux plasmatiques d'IgG d'un troupeau à l'autre. Il semble que les conditions d'environnement et d'entretien interviennent dans ces différences. Mais il n'est pas possible d'écarter le facteur génétique [99]. Ces variations n'ont pas été retrouvées pour les IgM.

Il a été établi dans l'espèce humaine [112] que le taux d'IgA est influencé par certaines affections. Il augmente chez les individus atteints de cirrhose, de fibrose kystique, de lupus érythémateux disséminé (L. E. D.) et dans les cas de myélomes à IgA ; par

contre, les taux diminuent dans les leucémies lymphoïdes chroniques et dans l'ataxie télangiectasique [45]. HUET et coll. (1972) [65] ont décrit neuf cas de carence en immunoglobulines. Chez six malades : il s'agit d'un déficit global en IgA, en IgG et en IgM. Dans les trois cas restants, la carence est sélective en IgA. Ces déficits sont liés à de la diarrhée et des perturbations de l'absorption intestinale. Le mécanisme de ces troubles est obscur, mais il est intéressant de remarquer dans ces cas que, presque toujours, les taux d'IgA sont faibles, dans le sérum, dans les sécrétions intestinales et dans les sécrétions salivaires.

## II - ÉTUDE DYNAMIQUE : SYNTHÈSE

### A - SITES DE SYNTHESE :

#### 1) Preuves de la synthèse locale :

L'absence de corrélation entre les taux d'IgA et les taux d'albumine, et la grande disproportion entre les titres d'IgA sériques d'une part, et ceux d'IgA sécrétoires d'autre part, prouvent que celles-ci proviennent normalement soit d'une synthèse locale, soit d'un transport sélectif, à partir du sérum, ou alors, les deux mécanismes interviennent ensemble [84].

De nombreux arguments conduisent à penser que le système immunologique sécrétoire pourrait se développer et fonctionner de façon tout à fait indépendante du système responsable de la formation des anticorps sériques :

- les titres d'anticorps spécifiques présents dans les sécrétions externes varient indépendamment des titres sériques, ce qui signifie que les anticorps sécrétoires ne dérivent pas du sérum par simple diffusion [130].

- dans certains cas, il existe une meilleure corrélation entre la résistance aux infections et le titre des anticorps sécrétoires, qu'avec le titre des anticorps sériques. Dans le mucus nasal des bovins d'Afrique Centrale, on trouve naturellement des substances à

activité virucide qui ont le comportement immunologique des IgA et des IgM, et qui possèdent une activité sérologique spécifique [110]. Elles paraissent être d'origine locale et non pas plasmatique, comme l'atteste dans les conditions expérimentales l'absence d'activité antibovipestique du mucus nasal de nombreux veaux à immunité colostrale, et de la plupart des bovins adultes vaccinés contre la peste par voie sous-cutanée. Enfin, on a noté que les viroses à tropisme respiratoire supérieur se traduisent par une activité virucide spécifique intéressant uniquement le mucus nasal (Rhinotrachéite et Para-influenza). Les immunoglobulines ainsi mises en évidence s'apparentent aux IgA et aux IgM, mais leur nature exacte n'a pu être déterminée, faute de moyens [110].

- Les IgA prédominent dans les sécrétions, alors qu'elles sont minoritaires dans le sérum ; de plus, les plasmocytes à IgA sont très abondants dans les organes sécrétoires et on peut faire produire des IgA par immunisation locale. L'instillation d'un virus vivant ou tué, dans les segments isolés du gros intestin, provoque la production d'anticorps dans le segment immunisé, mais pas dans les parties distales telles que le tractus gastro-intestinal supérieur ou les muqueuses naso-pharyngées. En outre, le segment stimulé localement possède une immunité acquise qui ne se retrouve pas dans le reste du tube digestif [95] [131].

BUTLER et coll. (1972) ont apprécié par radio-immunoélectrophorèse, l'aptitude des divers tissus des bovins à synthétiser les différentes classes d'immunoglobulines *in vitro*. Leur résultat amène à distinguer [25] :

• les tissus qui synthétisent les IgA de façon très importante et qui appartiennent donc au système sécrétoire : l'iléon, le duodénum, le côlon, les muqueuses nasales inférieures, la muqueuse pharyngée, les glandes parotides et les glandes lacrymales.

• les tissus qui synthétisent surtout des IgG 1, des IgG 2 et des IgM en quantité importante. Ils forment le système lymphoïde central qui groupe la rate et les ganglions lymphatiques des adultes et la rate du veau.

• les tissus à synthèse faible, quelle que soit l'immunoglobuline. Ce sont la muqueuse nasale supérieure, l'utérus, le vagin et la mamelle.

• les tissus dont la synthèse est très faible ou absente : l'iléon, le thymus et les poumons de veau, les surrénales et les reins de l'adulte.

2) Etude des différents appareils :

Par la méthode d'immunofluorescence, YURCHACK et coll. (1971) [144] déterminent sur les différents tissus des bovins la densité relative en immunoglobulines :

| | IgG | IgA | IgM | IgE | Gp-a |
|---|---|---|---|---|---|
| l'intestin grêle | +++ | ++++ | ++ | ++ | +++ |
| côlon | +++ | ++++ | ++ | N.D.(1) | +++ |
| glande mammaire | ++ | + | + | N.D. | +++ |
| glandes sous-maxillaires | + | + | + | N.D. | |
| rate | ++++ | + | + | N.D. | ± |
| ganglions lymphatiques mésentériques | ++++ | ++ | ++ | N.D. | - |
| ganglions lymphatiques pulmonaires | ++++ | + | + | N.D. | - |
| ganglions lymphatiques fémoraux | ++++ | ± | ± | N.D. | - |
| thymus | + | ± | ± | N.D. | ± |
| veau nouveau-né | ± | ± | ± | N.D. | ± |

(1) N.D. = non déterminé.

a) Les intestins :

VAERMAN (1971) montre que les cellules productrices d'IgA sont très abondantes dans la muqueuse intestinale, et en plus, elles prédominent par rapport aux plasmocytes producteurs d'autres classes d'immunoglobulines [137].

Les IgA ont été mises en évidence dans la lamina propria de l'intestin [146]. Elles apparaissent dans la portion apicale du cytoplasme des cellules épithéliales, au niveau de la partie inférieure des cryptes. Ceci s'observe tout au long de l'intestin, quoique généralement moins évident au niveau du duodénum [107]. Les cryptes et la musculeuse du duodénum et du jéjunum sont très riches en cellules lymphoïdes à IgA, alors qu'au niveau de l'iléon, elles se retrouvent en quantité plus faible.

La répartition des IgM au niveau des intestins est sensiblement la même que celle des IgA, sauf que les plaques de PAYER renferment un nombre considérable de plasmocytes à IgM. Quant aux IgG, la topographie est entièrement différente ; l'immunofluorescence les révèle, surtout dans les interstices cellulaires, et à des concentrations très importantes.

Alors que le mucus recouvrant les villosités intestinales est riche en IgA, les IgM, vu leur faible affinité, n'y figurent qu'à l'état de traces. Les IgA imprègnent ainsi le mucus et forment un manteau protecteur de la muqueuse intestinale [107].

La pièce de transport a été mise en évidence dans les cellules épithéliales des cryptes, tout au long de l'intestin grêle. La fluorescence est localisée aux parties apicales du cytoplasme. A la différence des autres espèces, cette Gp-a n'a pas été retrouvée dans les "goblet cells" des cryptes et des villosités intestinaux des bovins.

Nous avons vu, tout au long de cette étude, que le veau n'élabore les IgA qu'après la naissance, alors que la synthèse des IgG et des IgM est très

précoce, et commence pendant la vie intra-utérine. Nous savons par ailleurs que l'intestin du veau est doué d'une capacité d'absorption pour les immunoglobulines pendant les 60 premières heures de la vie. L'absence de synthèse d'IgA par l'intestin du veau nouveau-né (qui serait due à l'absence de sollicitations antigéniques [25]) faciliterait l'absorption des immunoglobulines colostrales ; surtout quand on sait que, chez l'Homme, les intestins d'individus déficients en IgA absorbent plus facilement les macro-molécules [25].

En conclusion, nous pouvons dire que les intestins de bovins possèdent un système sécrétoire identique à celui qui a été étudié chez les différentes espèces. La synthèse d'IgA au niveau de la muqueuse intestinale est stimulée essentiellement par la microflore entérique, qui assure le développement des immunocytes de la lamina propria, comme il se dégage des études effectuées sur des souris "germ free" [33].

b) La mamelle :

* transport mammaire : la méthode d'immunoélectrophorèse montre que le sérum du veau nouveau-né renferme des IgG et des IgM, avant même la prise du colostrum [89]. On sait, par ailleurs, que le passage transplacentaire n'est pas possible dans l'espèce bovine [11] ; donc, la seule source de ces immunoglobulines foetales est une synthèse active ; celle-ci étant faible, le nouveau-né répond mal aux sollicitations antigéniques durant les premiers jours de la vie ; sa résistance se trouve renforcée par les immunoglobulines maternelles qu'il reçoit de façon passive par un mécanisme de transfert sélectif qui varie avec les espèces [26] :

- chez les primates et le lapin, ce transfert s'effectue essentiellement par la voie transplacentaire ; il est facilité par le type de placentation hémochoriale qui ne forme pas une barrière imperméable entre le foetus et la mère.

- la transmission des immunoglobulines chez les ongulés s'opère par le colostrum qui est très riche en IgG.

- le chien, le chat et les rongeurs forment un groupe intermédiaire qui combine les deux mécanismes précédents.

Les bovins appartiennent au second groupe. Le colostrum renferme des quantités importantes d'immunoglobulines, dont l'importance quantitative revient de très loin aux IgG 1. De nombreuses études ont montré que ces IgG 1 dérivent du sérum sanguin par un mécanisme de transport sélectif [94], qui se traduit par une baisse considérable dans les concentrations d'IgG sériques, quelques jours avant le part, et qui se rétablissent progressivement après le vélage. Comme aucune pièce sécrétoire n'a été isolée des IgG 1 du lait de vache, le mécanisme de transfert sélectif repose apparemment sur la différence entre les chaînes $\gamma$ des IgG 1 et des IgG 2. Chez le lapin, le transfert placentaire repose sur la structure du fragment Fc, de l'IgG [19].

ZARKOWER (1967) remarque que, pendant la période du prépartum, il y a une augmentation du taux d'histamine dans le colostrum, et qui revient à la valeur normale quelques jours après le vélage [147]. En procédant à des expériences de perfusion mammaire, l'auteur montre que l'histamine affecte la perméabilité des vaisseaux sanguins (de préférence celle des veines) et provoque entre les cellules endothéliales, des espaces à travers lesquels filtrent les sérums albumine et les $\gamma$ globulines.

La glande mammaire des bovins passe par trois stades physiologiques :

• phase de formation du colostrum : il y a concentration de toutes les immunoglobulines dans les sécrétions lactées.

• phase de lactation : le taux d'immunoglobulines diminue dans le lait parfait.

. phase de tarissement : les concentrations en immunoglobulines augmentent de nouveau, à mesure que la mamelle involue. Ceci s'explique par une augmentation du transport sélectif dans un premier temps, et qui fait place rapidement à une perte de l'intégrité des épithéliums. Il s'établit alors un équilibre entre les protéines lactées et celles du liquide interstitiel [140].

* L'absorption digestive : l'absence du passage transplacentaire des immunoglobulines dans l'espèce bovine est compensée par le transfert mammaire. Ce qui est difficile à comprendre, c'est la prédominance des IgG 1 qui se poursuit tout au long de la lactation, alors que la muqueuse intestinale du veau n'est plus capable d'absorber les macromolécules 48 heures après la naissance [12]. Chez le chien, le chat et les rongeurs, où le transfert s'effectue par la voie transplacentaire et par la voie colostrale, les taux d'IgG diminuent au profit des IgA, dès que l'absorption du nouveau-né n'est plus possible [136].

EL NAGEH (1967) montre que chez le veau, la résorption intestinale du colostrum est maximum le premier jour de la vie ; elle diminue fortement le deuxième jour. A la 53e heure, elle est très faible et s'annule à partir de la 60e heure [47]. L'auteur remarque que les IgG passent bien, mais ne décèlent aucune absorption intestinale d'IgM ou de β 2 macroglobulines chez les veaux de 3 à 5 heures. Ceci est en contradiction avec les travaux de BUTLER (1969) qui montre que toutes les immunoglobulines sont absorbées [19].

L'absorption des protéines chez le veau nouveau-né s'exerce avant tout dans le jéjunum. Elle est faible ou nulle dans le duodénum et l'iléon [48]. Chez le veau âgé de quelques heures, l'absorption des immunoglobulines s'étend à toutes les cellules épithéliales de l'intestin depuis le sommet jusqu'à la base des villosités, mais n'intéresse jamais les cryptes

de LIEBERKUHN. Puis, progressivement, la zone où se produit l'absorption se restreint et se déplace vers le sommet des villosités. Enfin, chez les animaux âgés environ de 52 heures, le phénomène ne s'observe qu'au sommet des villosités ou dans son voisinage immédiat [48]. Cette réduction progressive de la zone d'absorption s'opère au même rythme et parallèlement au renouvellement de l'épithélium qui commence au niveau des cryptes et s'étend vers les sommets des villosités. On peut donc expliquer l'arrêt de la résorption intestinale des globulines du colostrum, chez le veau nouveau-né, par la disparition des cellules épithéliales douées d'une manière ou d'une autre, d'une activité spéciale aux cellules embryonnaires et qui consiste en la pinocytose des immunoglobulines [14] [46].

Les globulines absorbées gagnent ensuite la circulation lymphatique, soit activement par pinocytose des cellules des chylifères, soit passivement en empruntant les pertuis intercellulaires de l'endothélium capillaire. Elles arrivent ensuite dans les ganglions lymphatiques et ne se retrouvent dans la circulation sanguine qu'après passage dans le canal thoracique [14] [46].

Si le sérum du veau nouveau-né contient des IgM, des IgG 1, des IgG 2, même avant la prise du colostrum, l'immunoélectrophorèse n'y révèle pas d'IgA. Après l'absorption du colostrum, la teneur en IgG et en IgM augmente et on décèle aussi des immunoglobulines de type IgA [89] [108]. Alors que le passage des immunoglobulines dans le colostrum est sélectif [14] [108], l'absorption intestinale du veau nouveau-né ne l'est pas [19] ; les IgG et les IgM sont absorbées de la même manière [19]. Il a été démontré que les IgA traversent rapidement la barrière intestinale du veau [68], et après une augmentation des taux sériques, on note une diminution dès la fin de la première semaine de la vie. Ceci s'explique par la migration des IgA vers les intestins où elles vont exercer un rôle dans les défenses locales avant même que s'installe la synthèse active

du nouveau-né [106]. La défense de l'intestin du nouveau-né est donc assurée essentiellement par les IgA colostrales, car les IgM, étant donné leur grande taille, traversent difficilement la barrière intestinale.

Bien que l'absorption intestinale des immunoglobulines soit limitée aux deux premiers jours seulement de la vie, l'immunité qu'elle confère dure de 14 à 67 jours [19]. La durée de la grande perméabilité intestinale du veau, coïncide bien avec la période de production du colostrum. Le maintien de cette perméabilité peut être attribué à la teneur élevée du colostrum en histamine [147] ; en effet, on constate que les veaux qui reçoivent le colostrum en tétant, en profitent plus que ceux qui le prennent au seau. Ceci s'expliquerait par la perte de l'activité des médiateurs chimiques (histamine notamment), auxquels on accorde un rôle dans l'absorption intestinale chez le veau nouveau-né [19].

Il existe un nombre inhabituellement élevé de veaux qui n'absorbent pas les immunoglobulines colostrales et demeurent virtuellement agammaglobulinémiques, jusqu'à ce qu'ils développent leur système immunitaire propre. D'autre part, l'absorption intestinale peut être affectée par la dégradation enzymatique due aux diastases digestives, et par l'absorption non-spécifiques de certaines immunoglobulines sur les protéines du liquide amniotique encore présent dans la lumière intestinale [19].

* Synthèse mammaire : si le transfert sélectif de la mamelle a été bien étudié, la possibilité d'une production locale d'anticorps par cette glande a été longtemps controversée, et il n'a pas été établi clairement si toutes les immunoglobulines du colostrum dérivaient du sérum [19] ; les études menées par CAMPBELL et coll. (1950) [27], puis par DIXON et coll. (1961) [37] sur la réponse immunitaire locale de la mamelle, ont laissé le problème posé.

La vaccination diathélique chez les bovins avec une souche d'*E. coli* provoque l'apparition d'anticorps dans le lait, qu'on ne retrouve pas dans le sérum sanguin ; toutefois, les conditions d'expérience n'apportent

pas la preuve absolue d'une synthèse locale [114]. Quand on perfuse la mamelle de bovins avec des antigènes variés, on remarque que le taux d'anticorps spécifiques augmente dans le quartier sollicité [94]. On admet que la majorité des anticorps produits appartiennent à la classe des IgA [108]. Des études similaires ont été faites sur le mouton en utilisant comme antigènes des flagelles de salmonelles ; la réponse anticorps qui apparaît est portée par les IgA [40]. Récemment, on a montré que la vaccination des vaches par la voie diathélique avant la parturition avec un vaccin vivant formolé, détermine une nette augmentation des taux d'IgG 1, d'IgG 2 et d'IgM dans les sécrétions lactées entre le deuxième et le troisième jour après le vêlage. Les taux d'IgA augmentent dès le deuxième jour et durent jusqu'au 28e jour [145]. Cependant, il faut noter que l'élévation des IgM et des IgG 2 n'est pas très importante par rapport aux animaux témoins ; ce qui permet de penser que les hausses sont dues soit à un transport non-sélectif des IgG 2 et des IgM, soit à une activation de la synthèse locale de ces deux immunogobulines dont la durée est plus courte que celle des IgA. Par contre, l'augmentation significative des IgG 1 et des IgA consécutives à l'immunisation diathélique, est probablement le résultat d'une production locale d'anticorps, en réponse, soit au bouillon délayant du vaccin, soit aux antigènes bactériens [145]. La présence de plasmocytes dans la mamelle pendant la production du colostrum [27] plaide en faveur d'une synthèse locale. Les coupes histologiques du tissu mammaire, réalisées au cryostat et imprégnées avec des antisérums conjugués à la fluoresceine (anti IgG, anti IgA, anti IgM et anti Gp-a), après contre-coloration avec la rhodamine (pour masquer les réactions non spécifiques dues aux éosinophiles), révèlent des cellules surtout de type IgG, bien que les autres immunoglobulines soient représentées en faible quantité. La teneur en IgG et en Gp-a est plus élevée dans les canaux galactophores que dans

les interstices cellulaires et dans les cellules épithéliales [146]. Les observations de PORTER (1972) [106] sur la présence d'IgA à forte concentration dans le colostrum, à activité anti *E. coli* et, apparemment sans concordance avec les concentrations sériques en IgA, versent un argument supplémentaire aux observations de CAMPBELL et coll. (1950) [27]. Chez la brebis, on a trouvé des taux élevés d'IgA dans les tissus de glandes mammaires, stimulées avec des antigènes [76] [79]. Il serait donc intéressant de réexaminer les résultats de DIXON et coll. (1961) [37] en utilisant des antisérums fluorescents spécifiques.

Les études de radio-immunoélectrophorèse sur des tissus mammaires, cultivées *in vitro*, montrent qu'il n'y a pas de différences notables entre les régions du parenchyme mammaire, quant à la synthèse des immunoglobulines ; par contre, on remarque que la synthèse des IgG 1 et des IgG 2 dans les acini mammaires est plus importante que dans le parenchyme [23]. Dans tous les cas, la synthèse d'IgA se révèle inférieure à celle de la plupart des autres tissus de bovins ; et, par conséquent, le modèle de synthèse des immunoglobulines s'écarte de celui qui a été décrit chez l'Homme, le singe et le lapin [63].

Il se dégage de cette étude que, dans l'espèce bovine, il existe une différence très nette entre, d'une part, les organes sécrétoires "normaux" comme les glandes salivaires, lacrymales et prostatiques, les muqueuses intestinale et nasale, et d'autre part la glande mammaire. Alors que les premiers synthétisent les IgA localement, comme une immunoglobuline majeure, la mamelle transporte sélectivement les IgG 1 du sérum sanguin au colostrum, et ne synthétise que de faibles quantités d'immunoglobulines [86].

A la lumière de ces connaissances, nous pouvons comprendre pourquoi la glycoprotéine -a est particulièrement abondante dans le lait parfait de vache [24]. En effet, chez l'Homme, on observe ce phénomène surtout chez les individus déficients en IgA [25]. La pièce de

transfert se retrouve dans le lait de vache, plusieurs mois après la délivrance, alors que le lait ne contient presque plus d'IgA. Donc, pendant toute la lactation, la glande mammaire peut synthétiser la pièce de transport libre, indépendamment des IgA, se comportant en quelque sorte comme les glandes salivaires d'un enfant nouveau-né, ou d'un individu agammaglobulinémique [129].

Les causes de cette déficience en IgA de la glande mammaire de bovins sont inconnues et on pense que :

• le faible nombre de plasmocytes de type IgA constituerait le vestige d'un système sécrétoire en involution.

• la mamelle de vache est un organe qui élabore des quantités très importantes de protéines pendant toute la durée de la lactation. La présence d'un système immunitaire à IgA, pourrait être incompatible avec la physiologie de cet organe. A l'appui de cette hypothèse, il faut retenir, que chez la brebis, la mamelle tarie -donc qui a cessé de transporter des protéines activement- renferme davantage de plasmocytes de type IgA, donc synthétise plus d'immunoglobulines que la glande en lactation [79].

• enfin, il est possible que cette Gp-a possède un rôle que nous ignorons encore.

c) **Les glandes salivaires :**

Les glandes salivaires, cultivées *in vitro*, synthétisent de façon spécifique des immunoglobulines [66] qui ont les caractères électrophorétique et antigénique des IgA. MACH et PAHUD (1971) reprennent la même technique en utilisant des acides aminés radiomarqués ; leurs résultats montrent que les glandes sous-maxillaires et parotides synthétisent des IgA sécrétoires que l'on révèle aisément par un antisérum anti-chaîne $\alpha$ et par un antisérum anti-pièce sécrétoire libre. Les glandes salivaires du veau nouveau-né synthétisent uniquement la pièce de transport.

Les examens histologiques combinés à la méthode d'immunofluorescence, montrent très peu de plasmocytes

dans les glandes salivaires ; la Gp-a, bien que présente, ne prend pas la fluorescence ; ce qui rend compte du défaut de sensibilité de la technique d'immunofluorescence dans la détection des protéines à synthèse rapide [146].

d - Les glandes lacrymales :

Les infections expérimentales par *Moraxella bovis*, provoquent l'apparition d'une kératoconjonctivite, au niveau de laquelle on relève des taux d'IgG 1, d'IgG 2 et d'albumines qui se rapprochent des taux sanguins. Il s'agit d'un transfert sélectif d'IgG sanguines, plus spécialement d'IgG 1 ; ceci reflète l'intensité du catabolisme de cette sous-classe d'immunoglobulines IgG, dans les sécrétions de bovins [98].

Sur des cultures tissulaires de glandes lacrymales, on arrive à isoler la pièce sécrétoire libre, par la technique de filtration sur gel [25]. Les IgA n'ont pas encore été isolées des larmes.

e - Le thymus :

Le thymus du bovin adulte cultivé *in vitro*, élabore des IgA [25], ce qui concorde avec les études d'immunofluorescence faites sur les corpuscules de HASSALL, chez l'Homme et les bovins [146].

f - Le tractus génital :

L'inoculation du vagin avec *Vibrio-fetus* détermine l'apparition d'anticorps locaux spécifiques portés par la classe des IgA [25].

g - La muqueuse respiratoire :

On a isolé, à partir du mucus nasal, des bovins d'Afrique Centrale, des substances à activité virucide qui ont le comportement des IgA et des IgM. DUNCAN et coll. immunisent des vaches par des aérosols de *Pasteurella hemolytica*, et constatent la production locale dans les sécrétions nasales, d'anticorps qui s'apparentent aux IgA 11S [41].

### h - L'oreille moyenne :

Depuis les travaux de LIM et coll. (1972), on sait que la sous-muqueuse de l'oreille moyenne de l'Homme renferme des cellules productrices d'immunoglobulines [81] ; ensuite, on y a mis en évidence les IgA et la pièce sécrétoire [6]. La concentration en IgA des sécrétions pathologiques, lors d'otites, est supérieure à celle des IgA sériques, le rapport étant de 1,38 [64].

CONCLUSION : deux principales caractéristiques doivent être retenues au sujet du système immunosécrétoire bovin [86].

• La vache est un producteur presque constant de lait ; celui-ci contient une quantité relativement élevée de pièce sécrétoire libre (8 mg/100 ml). Donc, pour une production journalière de 15 litres de lait, la vache produit à peu près 1,2 g de pièce sécrétoire libre.

• La vache est un ruminant qui élabore des quantités de salive allant de 50 à 60 $\ell$ par jour et qui contient la pièce sécrétoire. Donc, malgré les faibles taux d'IgA sériques et colostrales chez les bovins, la vache est l'un des plus grands producteurs d'IgA sécrétoires et de pièce de transfert libre.

## B - MECANISME DE SYNTHESE DES IgA ET DE LA PIECE SECRETOIRE :

Nous avons vu que pendant la lactation, la mamelle de bovins synthétise la pièce de transport, indépendamment de celle des IgA. Ceci plaide en faveur de l'hypothèse qui attribue la synthèse des IgA et de la pièce sécrétoire à deux types de cellules différentes [84] [133] :

- les plasmocytes : qui donnent des monomères d'IgA,
- les cellules épithéliales sécrétoires : qui élaborent la pièce de transport.

La question qui se pose est de savoir si le plasmocyte fabrique des IgA 7S, qui se dimérisent ensuite, en se complexant à la pièce de transport, ou bien si cette dimérisation a lieu dans le plasmocyte avant la sécrétion. Les arguments sont peu nombreux et contradictoires [32]. On a observé chez l'Homme une molécule 11S contenant des chaînes L de type K et λ ; ce qui signifierait que la dimérisation a lieu au hasard, après la sécrétion par le plasmocyte. LAWTON n'a retrouvé chez le lapin que des dimères homogènes portant un seul allotype [78]. Actuellement, on ignore si cela correspond à des différences interspécifiques. On pense que le mécanisme de synthèse des IgA chez les bovins, chez les équins, les ovins, les porcins, le rat et le cobaye est analogue à celui qui a été mis en évidence chez l'Homme et dont nous allons évoquer les principales étapes.

Dans l'espèce humaine, les études immuno-histochimiques [131] montrent que les chaînes α se retrouvent dans les plasmocytes et l'interstitium de la lamina propria, mais aussi dans les portions apicales des cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, dans les espaces intercellulaires et dans une couche épaisse, le long de la membrane basale. Par contre, la pièce de transfert est ubiquitaire et se retrouve dans les cellules épithéliales de nombreux tissus (parotides, glandes sous-maxillaires, poumons, bronches, pancréas, tractus intestinal, glandes sudoripares, rein, vésicule biliaire) ; elle est présente aussi dans les espaces intercellulaires, à la surface de la muqueuse et dans la lumière des glandes sécrétoires. On ne la trouve ni dans la basale ni dans l'interstitium, ni dans la lamina propria des tissus normaux.

Ces observations conduisent à l'idée que le transport des IgA se fait en grande partie par les canaux intercellulaires [133]. Mais, étant donné que dans de nombreux tissus épithéliaux, la portion apicale des cellules est étroitement unie et forme la "tight junction", l'accès direct des macromolécules à la lumière n'est sans doute pas possible. La découverte des

chaînes α en position apicale des cellules épithéliales amène à penser que les IgA quittent les espaces intercellulaires à leur limite apicale et migrent dans les cytoplasmes, puis de là, elles se retrouvent dans la lumière, peut-être par un mécanisme de pinocytose reverse. La pièce de transport, synthétisée par les cellules épithéliales, se complexerait aux chaînes α quelque part sur ce chemin. On peut présumer que cela a lieu dans les canaux intercellulaires, puisqu'on y trouve la pièce de transfert. Un mécanisme semblable a été démontré pour le transfert de la péroxydase de raifort (P M : 40 000) dans le tractus gastrointestinal de la souris et le rein de *Necturus* [131].

L'union entre la pièce de transfert et les IgA dimérisés a été étudiée dans les propriétés physicochimiques.

C - CATABOLISME - DEMI-VIE :

Chez l'Homme, la décroissance des anticorps d'origine maternelle après la naissance est due en partie au catabolisme des anticorps [115], en partie à la dilution des anticorps résultant de l'augmentation du plasma, entraînée par la croissance [134] [135].

C'est le deuxième facteur qui est probablement responsable de la grande variabilité de la demi-vie des anticorps maternels d'un enfant à l'autre, car le taux de croissance varie considérablement selon les bébés dans les mois qui suivent la naissance [30].

La demi-vie des anticorps *antiparainfluenza*, type 3, d'origine maternelle chez le bébé est inversement proportionnelle au titre initial du sérum du bébé en anticorps. Une telle relation a déjà été montrée chez les animaux et chez l'Homme [138]. En utilisant la technique de décroissance des taux d'anticorps sériques d'origine maternelle, la demi-vie des IgA bovines a été évaluée entre 2 jours [108] et 2,8 jours [83].

*
* *

# CHAPITRE IV
# ROLE DES IgA - APPLICATIONS PRATIQUES

Au début de notre étude, nous avons montré que le système sécrétoire externe fonctionne indépendamment du système immunitaire interne, et qu'il est mieux stimulé par une application locale de l'antigène. D'autre part, l'analyse quantitative atteste de la prédominance des IgA dans les sécrétions externes. Pour toutes ces raisons, il est logique d'attribuer à ces immunoglobulines un rôle dans la défense des muqueuses, qui sont hors de portée des anticorps circulants. Ceci ne signifie nullement que le sytème sécrétoire externe est le seul à assurer cette protection ; l'immunité de type cellulaire joue sans doute un rôle important, mais non encore élucidé. A côté de cela, il faut admettre que l'agression antigénique, quand elle détermine une inflammation, permet aux anticorps sériques de traverser les parois capillaires pour limiter la progression de l'antigène. Enfin, il est à noter que l'interféron et certaines protéines inhibitrices non spécifiques peuvent participer à la défense des muqueuses [127].

## I - RÔLE DE BARRIÈRE

Il est impossible, en l'état actuel de nos connaissances, d'assigner aux IgA du tube digestif, des fonctions parfaitement définies. KLETTER et coll. (1971) ont émis une hypothèse selon laquelle les IgA participent à la filtration antigénique qui se produit au niveau de l'intestin [74]. Cette hypothèse fait suite à divers travaux sur les anticorps sériques antibovalbumine chez l'Homme. En effet, on a remarqué que l'incidence de ces anticorps décroît avec l'âge, et que cette décroissance est due à l'installation d'une hyporéactivité immunologique spécifique vis-à-vis de cet antigène, et non à une modification de la

perméabilité intestinale. On a pensé que les anticorps IgA bloqueraient les antigènes immunogènes et ne laisseraient passer que les antigènes tolérogènes, formés essentiellement de molécules de petite taille. L'état de tolérance pourrait provenir par ailleurs du passage sélectif dans la circulation générale d'antigènes saturés en anticorps spécifiques, principalement de type IgA [74]. HUNTLEY et coll. (1971) ont, en effet démontré que beaucoup de patients déficients en IgA avaient des anticorps sériques dirigés contre les protéines alimentaires en nombre et en taux supérieurs aux témoins [67]. On peut rapprocher de cette théorie de l'induction de tolérance par voie intestinale, le phénomène de SULZBERGER-CHASE, encore qu'il ne soit pas certain qu'il fasse appel au même mécanisme. Enfin, nous devons signaler que la plus grande fréquence des maladies allergiques, chez les enfants soumis à l'allaitement artificiel, comparativement à ceux nourris au lait maternel, a été attribuée à une déficience en IgA qui se traduirait donc par la levée du rôle de barrière [75]. Mais, étant donné que la production des IgE est une phase précoce, transitoire et qui, en tout cas, d'un point de vue ontogénique précède toujours celle des IgA, on comprend mal comment celles-ci pourraient s'opposer à l'entrée des allergènes [3]. Les recherches futures prouveront, si le seul fait de soumettre les bébés au lait naturel suffirait à éliminer les manifestations allergiques ; une période de 4 à 6 mois d'allaitement naturel pourrait alors être suffisante à faire régresser l'atopie si elle ne dépendait que du taux d'IgA chez l'enfant [125].

En conclusion, la présence permanente des antigènes dans le tube digestif détermine une immunisation locale qui se traduit :

- soit par le passage de petites quantités seulement d'antigènes, permettant à l'organisme de réagir par un effet de stimulation continuelle ;

- soit par le passage d'antigènes rendus tolérogènes : c'est le phénomène de tolérance.

Dans les deux cas, le rôle de barrière représente une économie immunologique pour l'organisme.

## II - DÉVELOPPEMENT DE LA FLORE DIGESTIVE DU VEAU NOUVEAU-NÉ

L'intestin du veau nouveau-né contient très peu d'immunoglobulines, compte-tenu de l'absorption digestive très active, durant les deux premiers jours de la vie, et de l'appauvrissement progressif du lait maternel en immunoglobulines.

A côté de ces deux facteurs, il faut rappeler que la digestion enzymatique qui apparaît vers la deuxième semaine, contribue à la dégradation des immunoglobulines apportées par le lait. Quant aux IgA, nous avons montré dans les chapitres précédents que la pièce sécrétoire leur confère une résistance vis-à-vis des diastases digestives. A cet égard, il est intéressant de noter que les autres herbivores, chez qui la dégradation cellulolytique se produit dans le coecum, les taux d'IgA dans le lait sont plus élevés que dans le lait de vache [136] ; ce qui permet de penser que les basses concentrations d'IgA dans le lait de vache seraient nécessaires au bon développement de la fonction de la panse chez le jeune ruminant [105]. La flore digestive une fois constituée, stimulera alors la formation du système immunosécrétoire intestinal [33].

## III - RÔLE DANS L'IMMUNITÉ

### A - CHEZ LE NOUVEAU-NE :

#### 1) Immunité passive :

Quand on analyse le sérum sanguin de veaux nouveau-nés ayant tété leur mère, on retrouve le même profil de distribution des immunoglobulines que dans le colostrum, notamment pour les IgA [106]. Par contre, on a remarqué que, chez le porcelet nouveau-né, il y a peu ou pas d'absorption du tout des anticorps de type IgA anti *E. coli*, élaborées dans le colostrum de la truie immunisée

[103] ; ce qui est en contradiction avec ce qui se passe chez le veau.
Ce fait, encore unique dans l'espèce bovine, qui procure à l'animal de fortes concentrations d'IgA sécrétoires anti *E. coli*, dans son plasma sanguin, peut être d'une importance considérable dans les défenses du veau nouveau-né [106]. Dans les études antérieures, LOGAN et PENHALE (1971) [101] avaient étudié le degré de protection que confèrent les immunoglobulines colostrales lors d'une septicémie à *E. coli* [81 bis]. Sur des veaux nouveau-nés, préalablement infectés, les auteurs injectent par la voie intrapéritonéale, soit du sérocolostrum, soit des fractions d'IgM colostrales ; ils remarquent que, dans le premier cas, l'immunité s'installe, alors que dans le second cas, les IgM quoique douées d'une activité anti *E. coli in vitro*, n'ont aucune action sur ce germe dans l'organisme du nouveau-né.

Il existe donc probablement un autre facteur qui permettrait à l'action des IgM de s'exprimer. On suppose que ce sont justement les IgA sécrétoires qui assureraient ce rôle [106]. Par ailleurs, la chute rapide des IgA sériques du veau après une absorption intestinale très active durant les premiers jours, et l'élimination intestinale de ces immunoglobulines pendant les 15 premiers jours de la vie, font penser à un rôle effectif des IgA colostrales dans la défense du tractus digestif du veau nouveau-né [106].

2) Immunisation active :

Les études de LOGAN et PENHALE (1972) ont montré que des veaux privés de colostrum et éprouvés par une souche virulente d'*E. coli* par la voie buccale, réagissent en développant une diarrhée. Les analyses immunologiques montrent que [82] :

- dans les fécès : les IgG et les IgM apparaissent dans les 24 heures qui suivent l'administration d'*E. coli*. Les IgA sont isolées entre la 24e et la 48e heure.

- dans le sérum : les IgG et les IgM ont été retrouvées, mais les IgA n'ont pas été détectées par les méthodes d'immunoélectrophorèse et d'immunodiffusion radiale.

Ces auteurs ont remarqué aussi que les veaux sont plus sensibles si l'infection expérimentale a lieu dans les premières 24 heures ; on peut donc penser que la résistance des veaux aux collibacilloses est due à l'apparition des immunoglobulines ; mais ces travaux ne permettent pas de savoir de façon certaine, si les immunoglobulines sont synthétisées localement dans l'intestin grêle, ou bien si elles dérivent de la circulation sanguine.

Cependant, la synthèse locale semble plus vraisemblable, puisqu'on n'a pas détecté d'IgA dans le sérum sanguin de ces veaux. Il est donc clair que, si les IgA peuvent intervenir dans les défenses de l'intestin, leur rôle dans les colisepticémies avancées est nul, étant donné qu'elles sont absentes de la circulation générale des veaux malades [83]. Ceci est en parfaite concordance avec les découvertes antérieures faites par LOGAN et PENHALE (1972) [82], d'où il se dégage que le rôle des IgA dans les infections colibacillaires est d'empêcher les formes septicémiques d'apparaître : la maladie se limite alors à une forme purement entérique.

B - CHEZ L'ADULTE :

1) L'appareil respiratoire :

Dès 1965, BACHMAN a démontré que, dans l'espèce humaine, le passage d'agents pathogènes à travers les muqueuses est lié à une déficience en IgA. On a constaté ensuite que, d'une façon générale, l'efficacité des immunisations locales est supérieure à celle obtenue par voie parentérale [131]. Cependant, dans certains cas, particulièrement quand on utilise des germes vivants atténués, l'antigène administré par voie parentérale provoque la formation d'anticorps

dans les sécrétions distantes du sîte de replication du virus ou du lieu de dépôt de l'antigène. On suppose que celui-ci diffuse à partir du lieu d'injection ; c'est ainsi que *Francisella tularensis* atténué provoque l'apparition d'anticorps sécrétoires quand on l'administre sous forme d'aérosol ou par voie parentérale [18].

Les constatations cliniques en médecine humaine, indiquent que les sujets atteints de déficits sélectifs ou associés en IgA sont particulièrement exposées aux infections respiratoires récidivantes. Ceci constitue un solide argument, en faveur du rôle important des IgA sécrétoires contre l'infection, mais cet argument n'est pas absolument démonstratif par suite de la pluralité des moyens de défense, ces derniers étant susceptibles de se suppléer mutuellement.

En médecine vétérinaire, les études entreprises par DAVIES [36] ont montré que le mucus nasal de bovins atteints de péripneumonie contagieuse réagit négativement à la fixation du complément et au test de l'inhibition métabolique ; cependant, l'auteur ne précise pas les voies d'inoculation de Mycoplasma mycoïdes.

Ensuite, STONE (1970) isole sur un gel de Sephadex G 200, à partir du sérum de bovins vaccinés avec *M. mycoïdes*, trois immunoglobulines qui fixent toutes le complément [122]. Il les dénomme IgG, IgM et IgA. Mais il ne donne pas la preuve de la présence des IgA et n'explique pas non plus pourquoi celles-ci fixent le complément, alors que cette fixation n'est pas une propriété des IgA. Enfin, CATHERINE et coll. (1972), soumettent le sérum sanguin de bovins atteints de péripneumonie contagieuse au fractionnement sur gel de Sephadex G 200, et sur une colonne de D. E. A. E. cellulose ; puis, aux tests de fixation du complément et d'agglutination [28] ; ils obtiennent trois pics d'élution, correspondant aux IgM, aux IgG et aux albumines. Les IgA n'ont pas été détectées.

Les travaux effectués sur la pasteurellose bovine [41] montrent que l'immunisation par aérosols de *Pasteurella hemolytica* détermine la production locale d'anticorps, au niveau des naseaux et qui s'apparentent aux IgA 11S. Donc, bien que très vraisemblables, les modalités du rôle protecteur des IgA sécrétoire de l'appareil respiratoire contre les bactéries sont mal connues, et pour tout dire, très incertaines. Certes, on a trouvé des IgA fixées sur des bactéries présentes dans la cavité buccale [17] et dans l'urine [132] ; mais le mécanisme d'une telle action antibactérienne, si elle existe, n'est pas encore élucidé. D'autant plus que les IgA sériques ou sécrétoires ne fixent pas le complément dont on admet généralement qu'il est indispensable à une action antibactérienne directe. Une autre voie de recherche, enfin, pourrait être ouverte par la mise en évidence du rôle des IgA agrégées dans le déclenchement de la "voie alterne" d'activation du complément.

Si le rôle des IgA dans les infections bactériennes demeure obscur, en revanche, de nombreux chercheurs se sont proposés de déterminer l'incidence exacte des anticorps sécrétoires dans les infections respiratoires virales.

FRANCIS, le premier, démontre que la sécrétion nasale humaine est capable d'inactiver le virus grippal et suggère que des mécanismes de défense locaux peuvent jouer un rôle important dans la prévention de la grippe [52].

Par la suite, FAZEKAS DE ST GROTH et coll. confirment ce fait et montrent que la résistance à l'infection expérimentale par le virus de la grippe A chez la souris, est imputable essentiellement à un anticorps présent dans les sécrétions des voies respiratoires, tandis que l'anticorps sérique est sans effet. De même, l'immunisation par voie nasale protège mieux cet animal contre la grippe expérimentale, que ne le fait la vaccination parentérale. L'élément protecteur est considéré comme un anticorps sécrétoire

que l'on a assimilé plus tard à l'IgA sécrétoire [50].

Quelques années plus tard, BOGEL et LIEBELT (1963) [9] ; (1964) [10] ont testé la réaction de bovins, vis-à-vis d'un vaccin vivant de *Parainfluenza* III, suivant qu'il est administré par voie intramusculaire ou par application locale sur la muqueuse nasale. Ils concluent que, dans ce dernier cas, la protection est plus efficace, et que, en plus, il se développe un taux d'anticorps circulants égal ou supérieur à celui observé à la suite de l'injection parentérale. Des études complémentaires ont montré que lors d'une infection naturelle ou expérimentale, les vaches préalablement vaccinées par voie intranasale élimineront le *Parainfluenza* plus rapidement que les animaux vaccinés par voie intramusculaire (0,8 jour au lieu de 6,9 jours) [58].

Récemment, MOREIN (1972) démontre que les anticorps qui apparaissent dans les sécrétions nasales à la faveur d'une rhinotrachéite naturelle ou expérimentale, appartiennent presque exclusivement à la classe des IgA [90].

A la suite des travaux de TODD (1973) sur les viroses respiratoires de bovins, nous devons retenir que [127] :

- les virus qui répliquent dans les cellules épithéliales du tractus respiratoire de l'Homme et des animaux, soit de façon exclusive, soit à la phase initiale de la maladie, stimulent les réponses immunitaires du système interne aussi bien que celle du système externe.

- la vaccination intranasale, avec un virus vivant, suscite de façon plus abondante et plus profonde, la formation d'anticorps sécrétoires, principalement de type IgA.

- les anticorps sériques seuls, ne protègent pas apparemment les muqueuses externes. Celles-ci sont exposées aux infections par des souches de virus virulents ou avirulents, entraînant une immunité active et acquise, avec ou sans l'apparition de symptômes cliniques.

- la sécrétion d'anticorps nasaux, dure un temps relativement court (6 à 8 semaines) après une primo-vaccination ; mais une seconde stimulation détermine la production de taux d'anticorps plus élevés et qui dure pendant une période plus longue.

Il convient de préciser que l'action des IgA sécrétoires contre le virus consiste en une activité neutralisante et que cette dernière ne nécessite pas la fixation du complément [88].

2) Le tractus intestinal :

De très nombreux travaux expérimentaux ou cliniques ont mis en évidence des activités anticorps dans les sécrétions intestinales et dans le sérum d'organismes immunisés par la voie orale ; cependant, la plupart de ces études ont été effectuées avant la découverte de l'IgA en tant qu'immunoglobine [63] et de son rôle primordial dans les sécrétions externes [130]. L'intérêt de ces travaux a donc considérablement diminué.

L'existence d'une réponse immunologique localisée après l'immunisation orale a été démontrée chez la souris C 3 H axénique et chez le hamster doré "conventionnel" en utilisant respectivement comme antigène la ferritine [34] et l'albumine bovine [38] [39]. Dans les deux cas, la stimulation antigénique conduit à la production d'immunocytes où les plasmocytes à IgA sont largement prédominants (70 à 80 %, voire davantage). La réponse est maximale entre le 30e et le 35e jour.

En plus de son effet local, l'immunisation orale déclenche une réponse immunologique extra-intestinale

précoce qui affecte les ganglions mésentériques et la rate [4]. Il est à noter que les antigènes choisis sont tous des antigènes "inertes", incapables de se développer dans l'organisme ; ce choix vise à éviter les interférences des réponses immunologiques. Cette réponse générale, caractérisée par la production d'anticorps circulants où prédominent les IgA peut être expliquée par :

- la diffusion dans l'organisme des antigènes introduits dans le tube digestif. Ce fait a été démontré par de nombreuses études ; il vaut aussi bien pour les substances alimentaires que pour les bactéries ou leurs toxines et concerne indifféremment les muqueuses intestinales saines et les muqueuses altérées par l'inflammation, l'irradiation, les opérations chirurgicales ou par des processus pathologiques, comme la maladie coeliaque.

- la diffusion des immunocytes intestinaux activés vers les organes lymphoïdes périphériques. Ce phénomène serait limité dans le temps par épuisement de la population plasmocytaire apte à répondre à l'antigène utilisé et également apte à circuler.

Dans l'espèce humaine, certains nouveau-nés répondent imparfaitement à l'immunisation orale par un vaccin atténué de poliomyélite. On pense que ce sont les anticorps colostraux de la mère qui sont en cause [31]. Toutefois, les immunoglobulines de la vache sont formées surtout d'IgG, qui traversent facilement la muqueuse intestinale du veau nouveau-né et se retrouvent dans le sérum sanguin ; elles ne semblent pas interférer avec la réponse immunitaire aux virus vivants [51]. On a accordé aux IgA sécrétoires un rôle dans la lyse d'*E. coli*, en synergie avec le lysozome et le complément [2] ; mais, étant donné que les IgA ne fixent pas le complément, cette hypothèse a besoin d'être reconsidérée.

### 3) La glande mammaire :

Dès 1916, GILTNER et coll. montrent la production d'agglutinines spécifiques dans le lait, 24 heures après l'injection dans un quartier mammaire de *Brucella abortus* vivantes [56] ; quelques jours plus tard, les anticorps apparaissent dans les autres quartiers et dans le sang. SMITH et coll. (1923) répètent les mêmes expériences avec des brucelles tuées par la chaleur et aboutissent aux mêmes conclusions [119] ; ils constatent en outre, que, si l'on fait une seconde injection, on obtient un effet de rappel. Des résultats identiques ont été retrouvés en utilisant comme antigènes des Pneumonocoques, des Salmonelles, (*S. typhimurium S. parathyphimurium S.pullorum*), des Staphylocoques dorés et de l'ovalbumine [102]. La mamelle se comporterait comme une "glande réticulo-endothéliale exocrine".

En 1961, LASSILA et coll. immunisent trois quartiers mammaires d'une vache avec respectivement : *Salmonella pullorum, Salmonella anatum* et *Salmonella gallinarum*, tuées par le phénol. Le quatrième quartier sert de témoin. Les auteurs remarquent que dans le lait, les anticorps dirigés contre l'un des trois germes sont plus abondants et plus précoces dans le quartier immunisé que dans les autres. Le taux de ces anticorps diminue rapidement et s'annule vers la 140e heure. Ce n'est que trois à quatre jours après l'injection des Salmonelles que l'on obtient une augmentation du taux des anticorps sanguins [77].

La mamelle des bovins réagit également contre les antigènes viraux. C'est ainsi que, à la suite de l'injection diathélique du virus de Newcastle ou du virus grippal type A souche Pr. 8, on observe :

- dans une première période : les virus cultivent et leur titre s'élève dès les premiers jours pour diminuer 12 jours après l'injection.

- dans un deuxième temps, les anticorps neutralisants apparaissent dans les quartiers inoculés, et atteignent un maximum 15 à 20 jours après l'injection.

Quelques jours plus tard, les anticorps apparaissent dans le sang avant d'être décelés dans les autres quartiers non sollicités.

Actuellement, et depuis les travaux de MacDOWELL et LASCELLES (1969), on sait que la mamelle de la brebis, après perfusion avec une suspension de Salmonelles, produit des anticorps en abondance, et qui s'apparentent aux IgA [40]. Ceci permet d'importantes spéculations sur le rôle de ces immunoglobulines mammaires dans les mécanismes d'immunodéfense.

4) Le tractus génital :

Chez les bovins, l'inoculation cervico-vaginale avec une suspension de *Vibrio-fetus* virulent, détermine dans les cinq semaines qui suivent, la formation dans le mucus, d'agglutinines anti-AgO, et ceci avant l'apparition d'anticorps sériques ou en leur absence [141].

Dans l'espèce humaine, des femmes volontaires ont reçu du vaccin antipoliomyélite type I inactivé (SALK) ou atténué (SABIN), après avoir préalablement vérifié leur séronégativité [96].
L'immunisation locale (vaginale ou utérine) avec le vaccin inactivé provoque en une semaine l'apparition d'anticorps neutralisants en majorité de type IgA dans le vagin et presque exclusivement des IgG dans l'utérus. On ignore les causes de cette dissociation ; d'autre part, les anticorps n'ont pas été détectés, ni dans le sérum, ni dans les sécrétions nasopharyngées.

5) Les glandes salivaires :

Chez l'Homme, les dosages effectués chez des sujets sains et des sujets souffrant de carie ont fourni des résultats discordants : si LEHNER et coll. (1967) [80] trouvent des taux d'IgA salivaires plus élevés chez les sujets résistants à la carie que chez les sujets sensibles, SERRE et coll. (1972) [118] observent en revanche une corrélation faiblement positive entre les taux d'IgA salivaires et

l'indice de carie. Pour ces derniers, cette corrélation s'explique par la stimulation que constitue la pullulation microbienne au niveau des lésions.

De nombreux auteurs considèrant l'abondance des IgA dans la salive de l'Homme attribuent à cette immunoglobuline un rôle dans la défense des dents et la physiologie de la cavité buccale. Mais la complexité du problème et le peu de travaux réalisés ne permettent pas de connaître les mécanismes de cette action. FUKUI et coll. (1973) [53] ont peut-être ouvert une voie dans cette étude en montrant que les IgA salivaires inhibent les neuraminidases produites par certaines bactéries buccales (*Streptococcus mitis* ; *Streptococcus sanguis*) qui seraient impliquées dans la formation de la plaque dentaire.

Chez les bovins, la synthèse salivaire d'IgA a bien été démontrée, mais aucune étude n'a été faite de leur rôle.

## IV - LES EFFETS LOCAUX DE L'IMMUNISATION PARENTÉRALE

Dans l'espèce humaine, quand on immunise des individus normaux avec la toxine diphtérique par voie nasale, l'antitoxine IgA exocrine apparaît dans les sécrétions nasales, alors qu'elle est absente dans le sérum sanguin. Par contre, l'immunisation parentérale, avec la même toxine, détermine une augmentation d'anticorps IgG et IgA dans le sérum ; alors que les sécrétions nasales sont exemptes d'anticorps IgA [124].

Toutefois, dans certains cas d'immunisation parentérale, on a observé au niveau de la muqueuse intestinale de nombreux plasmocytes synthétisant des anticorps spécifiques de type IgA, alors que dans le reste de l'organisme, la réponse immunologique était partout composée d'IgM et d'IgG [4].

Chez la vache, les inoculations cervico-vaginales avec une suspension virulente de *Vibrio-fetus* déterminent l'apparition locale d'agglutinines IgA anti-AgO ;

le même germe associé à l'adjuvant complet de FREUND et injecté par la voie sous-cutanée fait apparaître des anticorps sériques de type IgM et IgG et des agglutinines cervico-vaginales portées par la classe des IgG [141].

Les expériences de FIGUEROA et coll. (1973) sur le virus aphteux, type O1 permettent de dégager les conclusions suivantes [51] :

- tous les veaux soumis à une instillation nasopharyngée de virus vivants développent un pouvoir neutralisant dans les sécrétions nasales et présentent régulièrement une augmentation dans le taux sérique d'anticorps neutralisants. Le pouvoir neutralisant du mucus nasal serait porté par les immunoglobulines sécrétoires.

- le virus inactivé, administré par voie locale, n'induit ni immunité locale, ni immunité systémique, alors que l'injection de ce même virus par la voie sous-cutanée détermine une élévation dans le taux des anticorps sériques.

## V - RÔLE DANS LE PORTAGE

Les immunisations locales font l'objet de nombreuses recherches, depuis que l'on sait que la résistance aux infections est beaucoup plus en rapport avec les titres des anticorps locaux qu'avec les titres sériques.

Quand on vaccine des vaches contre la peste bovine par la voie sous-cutanée, et qu'on les soumet ensuite à une infection bovipestique par contamination directe, elles restent apparemment en bonne santé, mais hébergent le virus au niveau des voies respiratoires. Il semble que la vaccination par la voie sous-cutanée court-circuite la muqueuse nasale et la laisse réceptive à l'infection [110]. C'est là une défaillance grave de l'immunité conférée par les voies parentérales et qui a été retrouvée dans la rougeole du singe [49] ;

dans la myrovirose Parainfluenza 1 de l'enfant [120], dans le parainfluenza III du mouton [55], dans la péripneumonie contagieuse des bovidés et dans la maladie de Newcastle où la voie intramusculaire se révèle totalement inopérante.

En marquant le poliovirus avec du 32 P et en utilisant la radio-immunodiffusion, OGRA et KARZON ont montré la présence d'anticorps sécrétoires de type IgA dans les tractus nasopharyngé et gastro-intestinal à la suite d'une vaccination orale [95]. Les titres de coproanticorps pouvaient être directement reliés à l'aptitude à empêcher le portage. La vaccination parentérale (vaccin SALK), bien qu'elle produise le même taux d'anticorps sériques (surtout des IgG), ne provoque pas d'anticorps sécrétoires et est significativement moins efficace dans la prévention du portage. On conçoit donc toutes les implications que cela peut avoir en épizootiologie.

Nous avons évoqué, dans les chapitres précédents, le paradoxe immunologique qui existe chez le veau nouveau-né et qui l'empêche de développer son système immunologique propre. Il est intéressant de noter que l'immunisation locale permet de vacciner les nouveau-nés sans interférer avec les anticorps sériques qu'ils ont reçus à partir du colostrum maternel [54].

Enfin, pour parfaire ce procédé de vaccination, certains auteurs ont préconisé que les recherches futures devraient s'orienter vers l'isolement de mutants froids qui pourraient se multiplier à la température des cavités nasales et qui seraient incapables de se développer à la température interne de l'animal [51].

*
* *

# CONCLUSION GENERALE

Si la structure des IgA commence a être connue, il en va différemment de leurs propriétés biologiques où de nombreuses inconnues restent à déterminer ; particulièrement dans l'activité anti-bactérienne et dans le rôle de complémentarité avec les IgM lors de déficiences sélectives en IgA. Certes, les IgA ont des propriétés bactériostatiques, agglutinantes et un pouvoir neutralisant ; cependant, malgré ces quelques possibilités d'action, les anticorps de type IgA sont toujours considérés comme d'activité médiocre. Mais il est possible que l'on ait eu, jusqu'à present, trop tendance à essayer de retrouver chez eux des fonctions et des mécanismes d'actions communs avec les autres immunoglobulines.

Quant à la pièce sécrétoire, on sait qu'elle se combine aux IgA pour augmenter leur résistance à la digestion enzymatique. Mais étant donné que la synthèse de ces deux composants se fait de façon indépendante et par des cellules différentes, et que la pièce de transfert peut se combiner avec d'autres protéines, il est possible qu'elle possède des rôles que nous ignorons encore.

Enfin, la chaîne "J" jouerait un rôle dans les phénomènes de polymérisation des IgA, dans le maintien de la cohésion de ces molécules, ou bien encore plus "en amont" dans la production des IgA par le plasmocyte.

Actuellement, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, les applications pratiques devancent les acquis de l'immunologie fondamentale, et il n'est pas impossible que les IgA prennent un intérêt considérable dans l'immuno-prophylaxie des mammites et des infections intestinales du nouveau-né.

Dans les élevages laitiers, où le souci permanent des éleveurs est l'amélioration des performances, on aboutit à des races de plus en plus fragiles dont les

affections mammaires deviennent fréquentes et graves. La contagiosité de ces mammites, la perte fonctionnelle d'un ou de plusieurs quartiers de la glande, et le manque à gagner, soulignent toute l'importance qu'il faut accorder à la prophylaxie. Les immunisations locales représentent sans conteste, un avantage sur les immunisations parentérales ; car elles évitent le portage et diminuent la durée d'élimination des microbes ; ce qui permet de soustraire les porteurs de germes au circuit épidémiologique.

*
* *

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Le Directeur,

Professeur R. LAUTIE

Vu : Le Président de la Thèse

Madame le Professeur ENJALBERT

Vu et Permis d'Imprimer
Toulouse, le 14-10-1974

Le Président de
L'Université Paul Sabatier

L. LARENG

# BIBLIOGRAPHIE

[1] - AALUND (O.).- Heterogeneity of ruminant Immunoglobulins. Thèse, 1968, p. 139, Copenhagen, Munksgaard 30 Daa. Kr.

[2] - ADINOLFI (M.), GLYNN (A.A.), LINDSAY (M.) et MILNE (C.M.).- Serological properties of Gamma A antibodies to Escherichia coli present in human colostrum. *Immunology*, 1966, **10**, 517-526.

[3] - AUGUSTIN (R.).- IgA deficiency and infantile atopy. *Lancet*, 1973, **2**, 669.

[4] - BAZIN (H.), ANDRE (C.) et HEREMANS (J.F.).- Réponses immunologiques induites par voie orale. *Annls. Immunol.*, 1973, 124, 253-272.

[5] - BELLANTI (J.A.).- Immunology, W.B. Saunders company, Philadelphia, 1971, 13-59.

[6] - BERNSTEIN (J.M.), HAYES (E.R.), ISHIKAWA (T.), TOMASI (T.B.) et HERD (J.K.).- Secretory otitis media : a histopathologic and immunochemical report. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolar.*, 1972, **76**, 1305-1318.

[7] - BESREDKA (A.).- Local immunization. Williams & Wilkins, 1927, Baltimore, Maryland.

[8] - BLAKESLEE (D.), RAPACZ (J.) et BUTLER (J.E.).- Bovine immunoglobulin Allotypes. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1319-1320.

[9] - BOGEL (K.) et LIEBELT (J.).- Uber die passive und aktive immunitate des Kalbes gegenüber dem Parainfluenza-III virus. *Mh. Tierheilk*, 1963, **15**, 191-199.

[10] - BOGEL (K.) et LIEBELT (J.).- Untersuchunger über die applikation Sart lines Parainfluenza III. Lebendimpfstoffes für Rinder. *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 1964, 77, 153-155.

[11] - BRAMBELL (F.W.R.).- The passive immunity of the young mammal. *Biol. Rev.*, 1958, **33**, 488-531.

[12] - BRAMBELL (F.W.R.).- The transmission of passive immunity from mother to young. pp. XVI + 385. Amsterdam, North Holland Publishing co. 152 s (North Holland Research Monographs frontiers of Biology, 1970, vol. 18).

[13] - BRANDENBURG (A.C.) et WILSON (M.R.).- Immunity to E. coli in pigs IgG immunoglobulins in passive immunity to E. coli enteritis. *Immunology*, 1973, **24**, 119-127.

[14] - BRANDON (M.R.) et LASCELLES (A.K.).- Relative efficiency of absorption of IgG 1, IgG 2, IgA and IgM in the newborn calf. *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1971, **49**, 629-633.

[15] - BRANDON (M.R.), WATSON (D.L.) et LASCELLES (A.K.).- The mechanism of tranfer of immunoglobulin into mammary secretions of cows. *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1971, **49**, 613-623.

[16] - BRANDTZAEG (P.).- Hidden Antigenic determinant in Secretory immunoglobulin A. *Nature, Lond.* 1968, **220**, 292-293.

[17] - BRANDTZAEG (P.), FJELLANGER (I.) et GJERULDSEN (S.T.).- Adsorption of immunoglobulin A onto oral bacteria in vivo. *J. bact.*, 1968, **96**, 242-249.

[18] - BUESCHER (E.L.) et BELLANTI (J.A.).- Respiratory antibody to Francisella tularensis in man. *Bact. Rev.* 1966, **30**, 539-541.

[19] - BUTLER (J.E.).- Bovine immunoglobulins : a review. *J. Dairy Sci.*, 1969, **52**, 1895-1909.

[20] - BUTLER (J.E.).- A review of the bovine immunoglobulins. Symposium : bovine immune system. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1315-1316.

[21] - BUTLER (J.E.), WINTER (A.J.) et WAGNER (G.G.).- Symposium : Bovine immune system. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1309-1314.

[22] - BUTLER (J.E.), KIDDY (C.A.), MAXWELL (C.), HYLTON (M.B.) et ASOFSKY (R.).- Synthesis of immunoglobulins by various tissues of the cow. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1323-1324.

[23] - BUTLER (J.E.).- In lactation. Edited by B.L. LARSON and V. SMITH. Academic Press, New York, 1972.

[24] - BUTLER (J.E.) et MAXWELL (C.F.).- Preparation of bovine immunoglobulins and free secretory component and their specific antisera. *J. Dairy Sci.*, 1972, **55**, 151-164.

[25] - BUTLER (J.E.), MAXWELL (C.F.), PIERCE (C.S.), HYLTON (M.B.), ASOFSKY (R.) et KIDDY (C.A.).- Studies on the relative synthesis and distribution of IgA and IgG 1 in various tissues and body fluids of the cow. *J. Immun.*, 1972, **109**, 38-46.

[26] - BUTLER (J.E.).- Synthesis and distribution of immunoglobulins. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1973, **163**, 795-798.

[27] - CAMPBELL (B.), PORTER (R.M.) et PETERSON (R.M.).- Plasmocytosis of the bovine udder during colostrum secretion and experimental cessation of milking. *Nature, Lond.*, 1959, **166**, 913-915.

[28] - CATHERINE (W.P.) et LLOYD (L.C.).- Immunoglobulins of cattle affreted by contagious bovine pleuropneumonia. *Res. vet. Sci.*, 1972, **13**, 230-235.

[29] - CHODIRKER (W.B.) et TOMASI (T.B.).- Gammaglobulins quantitative relationships in human serum and non vascular fluids. *Science*, 1963, **142**, 1080-1081.

[30] - CLOONAN (M.J.), HANKES (R.A.) et STEVENS (L.H.).- Post natal decline maternally acquired viral antibodies of different specificities. *J. Hyg., Camb.*, 1971, **69**, 435-444.

[31] - CONTRERAS (G.), MacGINTY (A.), SCROGGIE (A.), GANTES (R.) et OHLBAUM (A.).- Influence of ingested maternal antibodies on the vaccination of the newborn with attenuated poliovirus. 1961, p. 281-284 in Proc. Fifth Int. Poliomyelitis Conf. Copenhagen, 1960, J.B. Lippincott, Co. Philadelphia.

[32] - COSTEA (N.), YACULIS (V.), SCHMALES (J.) et HELLER (P.).- Light chain determinants of exocrine isoagglutinins. *J. Immun.*, 1968, **101**, 1248-1252.

[33] - CRABBE (P.A.), BAZIN (H.), EYSSEN (H.) et HEREMANS (J.F.).- The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cell synthesizing IgA in the gut. The germ free intestinal tract. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 1968, **34**, 362-375.

[34] - CRABBE (P.A.), NASH (D.R.), BAZIN (H.), EYSSEN (H.), HEREMANS (J.F.).- Antibodies of the IgA type in intestinal plasma cells of germ free mice after oral or parenteral immunization with ferritin. *J. exp. Med.*, 1969, **130**, 723-744.

[35] - CURTAIN (C.C.), CLARK (B.L.) et DUFTY (J.H.).- The origins of immunoglobulins in the mucous secretions of cattle. *Clin. exp. Immun.*, 1971, **8**, 335-344.

[36] - DAVIES (G.).- The examination of nasal mucus for antibodies to mycoplasma mycoïdes. *Vet. Rec.*, 1969, **84**, 417-418.

[37] - DIXON (F.J.), WEIGEL (W.D.) et VAZQUEZ (J.I.).- Metabolism and mammary secretions of serum proteins in the cow. *Lab. Invest.*, 1961, **10**, 216-224.

[38] - DOLOZEL (J.) et BIENENSTOCK (J.).- Gamma-A and non Gamma-A immune response after oral and parenteral immunization of the Hamster. *Cell. Immun.*, 1971, **2**, 458-468.

[39] - DOLOZEL (J.) et BIENENSTOCK (J.).- Immune response of the hamster to oral and parenteral immunization. *Cell. Immun.*, 1971, **2**, 326-334.

[40] - MacDOWELL (G.H.) et LASCELLES (A.K.).- Local immunization of antibodies in bovine mammary glands infused with Salmonella flagellar antigens. *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1969, **47**, 669-678.

[41] - DUNCAN (J.R.), WILKIE (B.N.) et WINTER (A.J.).- Immune response to bacterial respiratory infections. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1335.

[42] - DUNCAN (J.R.).- Serum and secretory immunoglobulins of cattle : characterization, quantitation and distribution of antibody activity for Vibrio fetus. *Diss. Abstr.*, 1972, **32B**, 5271.

[43] - DUNCAN (J.R.), WILKIE (B.N.), HIESTAND (F.) et WINTER (A.J.).- The serum and secretrory immunoglobulins of cattle : characterization and quantitation. *J. Immun.*, 1972, **108**, 965-976.

[44] - EDDIE (D.S.), SCHULKIND (M.L.) et ROBBINS (J.B.).- The isolation and biologic activities of secretory IgA and IgG anti-salmonella typhimurium "O" antibodies from rabbit intestinal fluid and colostrum. *J. Immun.*, 1971, **106**, 181-190.

[45] - EIDELMAN (S.) et DAVIES (S.D.).- Immunoglobulins content of intestinal mucosal plasma cells in ataxia telangiectasia. *Lancet*, 1968, **1**, 884-886.

[46] - EL NAGEH (M.).- Relation entre l'arrêt de la résorption intestinale des anticorps et le renouvellement de l'épithélium intestinal. *Annls. Med. vet.*, 1967, **6**, 400-405.

[47] - EL NAGEH (M.).- Période de perméabilité de l'intestin du veau nouveau-né aux Gammaglobulines du colostrum. *Annls. Med. Vét.*, 1967, **6**, 370-379.

[48] - EL NAGEH (M.).- Siège de l'absorption intestinale des Gammaglobulines du colostrum chez le veau nouveau-né. *Annls. Méd. Vét.*, 1967, **6**, 380-383.

[49] - ENDERS (J.F.) et PEEBLES (T.C.).- Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1954, **86**, 277-286.

[50] - FAZEKAS DE ST-GROTH (S.) et DONNELEY (M.).- Studies on experimental immunology of influenza IV. The protective values of active immunization. *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1950, **28**, 61-75.

[51] - FIGUEROA (F.), OHLBAUM (A.) et CONTRERAS (G.).- Neutralizing antibody response in bovine serum and nasal and salivary secretions after immunization with live or inactivated foot and mouth disease virus. *Infect. Immunity*, 1973, **8**, 296-298.

[52] - FRANCIS (T.).- The inactivation of epidemic influenza virus by nasal secretions of Human individuals. *Science, N.Y.*, 1940, **91**, 198-206.

[53] - FUKUI (Y.), FUKUI (K.) and MORIYAMA (T.).- Inhibition of enzymes by human salivary immunoglobulin A. *Infect. Immunity*, 1973, **8**, 335-340.

[54] - GATES (G.A.), CESARIO (T.C.), EBERT (J.W.) et coll.- Neutralizing of antibody in experimentally induced respiratory infection in calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1970, **31**, 217-224.

[55] - GILMOUR (N.J.L.), DRYSDALE (A.), STEVENSON (R.G.), HORE (D.E.) et BROTHERSTON (J.G.).- Reaction of young adult sheep to vaccination and infection with myxovirus parainfluenza III. *J. comp. Path. Ther.*, 1968, **78**, 463-468.

[56] - GILTNER (W.), COOLEDGE (L.H.) et HUDDLESON (I.F.).- A study of milk in bovine infectious abortion. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1916, **50**, 157.

[57] - GOUGH (P.M.), JENNESS (R.) et ANDERSON (R.K.).- Characterization of bovine Immunoglobulins. *J. Dairy Sci.* (*Abstr.*), 1966, **49**, 718.

[58] - GUTEKUNST (D.E.), PATON (IM) et VOLENEC (F.J.).- Parainfluenza III vaccin in cattle : comparative efficacy of intranasal and intramuscular routes. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1969, **155**, 1879-1885.

[59] - HALPERN (M.S.) et KOSHLEND (M.E.).- Novel subunit in secretory IgA. *Nature, Lond.*, 1970, **228**, 1276-1278.

[60] - HANSON (L.A.).- Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and blood serum. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 1961, **18**, 241-267.

[61] - HEREMANS (J.F.).- Les globulines sériques du système Gamma. Leur nature et leur pathologie. Thèse, Université Louvain. Arscia, édit. Bruxelles, 1960.

[62] - HEREMANS (J.F.).- Secretory immunoglobulins (J.F. Ph. Hers.). Proc. Sympt. on Aerobiol. Enschede. 1972.

[63] - HOCHWALD (G.M.), JACOBSON (E.B.) et THORBECKE (G.J.).- in TOMASI (T.B. Jr) et BIENENSTOCK (J.) Secretory immunoglobulins. *Adv. immun.* 1968, **9**, 1-96.

[64] - HOWIE (V.M.), PLOUSSARD (J.H.), SLOYER (J.L.) et JOHNSTON (R.B. Jr).- Immunoglobulins of the middle ear fluid in acute otitis media : relationship to serum immunoglobulin concentrations and bacterial cultures. *Infect. Immunity*, 1973, **7**, 589-593.

[65] - HUET (P.M.), MODIGLIANI (R.), BOGNEL (J.C.), RAMBAUD (J.C.), HIRSCH-MARIE (H.), RAUTUREAU (M.), HARTMANN (L.) et BERNIER (J.J.).- Diarrhée et déficit primaire en immunoglobulines de l'adulte. *Path. Biol. Paris*, 1972, **20**, 661-680.

[66] - HURLIMANN (J.) et DARLING (H.).- In vitro synthesis of immunoglobulin-A by salivary glands from animals of different species. *Immunology*, 1971, 21, 101-111.

[67] - HUNTLEY (C.C.), ROBBINS (J.B.), LYERLY (A.D.) et BUCKLEY (R.H.).- Characterization of precipitating antibodies to ruminant serum and milk proteins in humans with selective IgA deficiency. *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 7-10.

[68] - JENNESS (R.), ANDERSON (R.K.) et GOUGH (P.M.).- Fractionation of bovine milk and blood agglutinins for brucella by gel filtration and specific absorption techniques. *Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. exp. Biol.*, 1965, 24, 503.

[69] - JENNESS (R.) et ANDERSON (R.K.).- Immunological response of cows to brucella antigens. *J. Dairy Sci.*, 1971, 54, 1329.

[70] - KABAT (E.A.).- Structural concepts in immunology and immunochemistry. Holt, Rinehart and Winston. New York, 1968.

[71] - KAEBERLE (M.L.).- Immune response to antigens of inactived microbial agents. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1973, 163, 810-815.

[72] - KELLER (R.) et DWYER (J.E.).- Neutralization of poliovirus by IgA coproantibodies. *J. Immun.*, 1968, 101, 192-202.

[73] - KIDDY (C.A.), MacCANN (R.), MAXWELL (C.), ROCK (C.), PIERCE (C.) et BUTLER (J.E.).- Changes in levels of immunoglobulins in serum and other body fluids immediately before and after parturition. *J. Dairy Sci.*, 1971, 54, 1325-1327.

[74] - KLETTER (B.), GERY (I.), FREIER (S.) et DAVIES (A.M.).- Immune responses of normal infants to cow milk. I- Antibody type and kinetics of production. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 1971, 40, 656-666.

[75] - KOIVIKKO (A.).- IgA deficiency and infantile atopy. *Lancet*, 1973, **2**, 668-669.

[76] - LASCELLES (A.K.) et MacDOWELL (G.H.).- Secretion of IgA in the sheep following antigenic stimulation. *Immunology*, 1970, **19**, 613-620.

[77] - LASSILA (E.), SENFT (B.), PETERSEN (W.E.) et CAMPBELL (B.).- Untersuchung über die antikörper produktion im kuheuter. *Milchwissenschaft*, 1961, **16**, 15.

[78] - LAWTON (R.).- in TOMASI (T.B.) Structure and Function of mucosal antibodies. *Ann. Rev. Med.*, 1970, **20**, 281-295.

[79] - LEE (C.S.) et LASCELLES (A.K.).- Antibody producing cells in antigenically stimulated mammary glands and in the gastro-intestinal tract of sheep. *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1970, **48**, 525-535.

[80] - LEHNER (T.), CARDWELLS (E.), CLADRY (E.D.).- Immunoglobulins in saliva and serum in dental caries. *Lancet*, 1967, **1**, 1294.

[81] - LIM (D.J.), VIALL (J.), BIRCK (H.) et ST PIERRE (R.).- The morphological basis for understanding middle ear effusions, and electron microscopic cytochemical and autoradiographic investigation. *Laryngoscope, Marseille*, 1972, **82**, 1625-1642.

[81 bis] - LOGAN (E.F.) et PENHALE (W.J.).- Studies on the immunity of the calf to colibacillosis. *Vet. Rec.*, 1971, **88**, 222-228.

[82] - LOGAN (E.F.) et PENHALE (W.J.).- Studies on the immunity of the calf to colibacillosis. *Vet. Rec.*, 1972, **91**, 419-423.

[83] - LOGAN (E.F.), PENHALE (W.J.) et JONES (R.A.).- Changes in the serum immunoglobulin levels of colostrum-fed calves during the first 12 weeks postpartum. *Res. Vet. Sci.*, 1973, **14**, 394-397.

[84] - MACH (J.P.), PAHUD (J.J.) et ISLIKER (H.).- IgA with "secretory piece" in bovine colostrum and saliva. *Nature, Lond.*, 1969, **223**, 952-954.

[85] - MACH (J.P.).- In vitro combination of human and bovine free secretory component with IgA of various species. *Nature, Lond.*, 1970, **228**, 1278-1282.

[86] - MACH (J.P.), PAHUD (J.J.).- Secretory IgA, a major immunoglobulin in most bovine external secretions. *J. Immun.*, 1971, **106**, 552-563.

[87] - MICHAEL (J.G.) et ROSEN (F.S.).- Association of natural antibodies to gram negative bacteria with the gamma macroglobulins. *J. exp. Med.*, 1963, **118**, 619-626.

[88] - MICHEL (F.B.), DUSSOURD d'HUNTERLAND (L.), PINEL (A.M.) et SERRE (H.).- Rôles biologiques des IgA sécrétoires de l'appareil respiratoire. *Rev. franç. Mal. resp. Paris.*, 1973, **1**, 913-922.

[89] - MOHENDRA MERRIMAN (J.G.S.).- Serum immunoglobulins in newborn calves before and after colostrum feeding. *Can. J. comp. Med.*, 1971, **35**, 269-273.

[90] - MOREIN (B.).- Immunity against Parainfluenza III virus in cattle : Immunoglobulins in serum and nasal secretions after subcutaneous and nasal vaccination. *Ztschr. Immunitäts forsch.*, 1972, **144**, 63-74.

[91] - MUNN (E.A.), FEINSTEIN (A.), MUNRO (A.J.).- Electron microscope examination of free IgA molecules and of their complexes with antigen. *Nature, Lond.* 1971, **231**, 527-529.

[92] - MURPHY (F.A.), AALUND (O.), OSEBOLD (J.W.) et CARROLL (E.J.).- Gamma-globulins of bovine lacteal secretions. *Archs. Biochem. Biophys.*, 1964, **108**, 230-239.

[93] - NEWCOMB (R.W.), NORMANSELL (D.) et STANWORTH (D.R.).- A structural study of human exocrine IgA globulin. *J. Immun.*, 1968, **101**, 905-914.

[94] - NORCROSS (N.L.).- Immune response to mammary gland infections. Symposium bovine immune system. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1332-1333.

[95] - OGRA (P.L.) et KARZON (D.T.).- Distribution of poliovirus antibody in serum nasopharynx and alimentary tract following segmental immunization of lower alimentary tract with poliovaccine. *J. Immun.* 1969, **102**, 1423-1430.

[96] - OGRA (P.L.) et OGRA (S.).- Local antibody response to poliovaccine in the human femal genital tract. *J. Immun.*, 1973, **110**, 1307-1317.

[97] - OUCHTERLONY (O.).- Diffusion-in-gel methods for immunological analysis. *Prog. Allergy*, 1962, **6**, 30-154.

[98] - PEDERSEN (K.B.).- The origin of immunoglobulin-G in bovine tears. *Acta path. microbiol. scand.*, 1973, **81B**, 245-252.

[99] - PENHALE (W.J.) et CHRISTIE (G.).- Quantitative studies on bovine immunoglobulins-I- adult plasma and colostrum levels. *Res. Vet. Sci.*, 1969, **10**, 493-501.

[100] - PERNIS (B.).- Relationships between heterogeneity of Ig and differenciation of plasma cells. Cold Spring Harbor Symposium. *Quant. Biol.*, 1967, **32**, 333.

[101] - PIERCE (A.E.) et FEINSTEIN (A.).- Biophysical and immunological studies on bovine immune globulins with evidence for selective transport within the mammary gland from maternal plasma to colostrum. *Immunology*, 1965, **8**, 106-123.

[102] - PORTER (R.M.).- The role of plasma cells in the production of globulins within the mammary gland and time studies on antibody response from experimentally induced inflammatins on the udcer. Thèse, Ph. D. Minnesota, 1951.

[103] - PORTER (P.).- Porcine colostral IgA and IgM antibodies to Escherichia coli and their intestinal absorption by the neonatal piglet. *Immunology*, 1969, **17**, 617-626.

[104] - PORTER (P.) et NOAKES (D.E.).- Immunoglobulin IgA in bovines serum and external secretions. *Biochim. biophys. Acta*, 1970, **214**, 107-116.

[105] - PORTER (P.).- Immunoglobulin IgA in bovine mammary secretions and serum of the neonatal calf. *Biochim. biophys. Acta*, 1971, **236**, 664-674.

[106] - PORTER (P.).- Immunoglobulins in bovine mammary secretions. Quantitative changes in early lactation and absorption by neonatal calf. *Immunology*, 1972, **23**, 225-238.

[107] - PORTER (P.), NOAKES (D.E.) et ALLEN (W.D.).- Intestinal secretions of immunoglobulins in the preruminant calf. *Immunology*, 1971, **23**, 299-312.

[108] - PORTER (P.).- Functional heterogenoity of the bovine immune system. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1973, **163**, 789-794.

[109] - PORTER (P.).- Studies of porcine secretory IgA and its components chains in relation to intestinal absorption of colostral immunoglobulins by the neonatal pig. *Immunology*, 1973, **23**, 163-176.

[110] - PROVOST (A.).- Observation sur les mucoanticorps nasaux des bovins. *Rev. Elev. Med. vet. pays trop.*, 1970, **23**, 283-293.

[111] - RICE (C.E.) et CARRIERE (J.).- Studies of changes in serum proteins in cows and calves in a herd affected with Johne's disease. *Res. vet. Sci.*, 1969, **10**, 188-196.

[112] - SANDOR (G.).- L'immunochimie des protéines sériques en pathologie humaine. *Bull. Inst. Pasteur, Paris*, 1968, **66**, 2263-2291.

[113] - SASCKI (M.) et ARIMA (S.).- Studies on immunoglobulins in cow's milk. Aspecific milk antibody derived from a cow immunized with L. icterohemorragiae. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 1971, **41**, 180-190.

[114] - SARWAR (W.), CAMPBELL (B.) et PETERSEN (W.E.).- Production of antibody in mammary gland of pregnant non lactating and lactating cows evoked by polyvalent antigen with reference to dosage and frequency of immunization. *Canad. J. comp. Med.*, 1964, **28**, 183-194.

[115] - SCHULTZ (H.E.) et HEREMANS (J.F.).- Molecular biology of human proteins with special reference to plasma proteins. I-Nature and metabolism of extravascular proteins. Elsevier Publ. Co. Amsterdarm, 1966.

[116] - SCHULTZ (R.D.), WANG (J.T.) et DUNNE (H.W.).- Development of the humoral immune respone of the pig. *Am. J. vet. Res.*, 1971, **32**, 1331-1336.

[117] - SCHULTZ (R.D.).- Comments of the immune response of the fetus and neonate. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1973, **163**, 804-806.

[118] - SERRE (A.), BENFREDJ (G.) et LEVY (D.).- Les immunoglobulines A salivaires. Etude des corrélations avec les indices de carie et de quelques facteurs de variabilité des résultats. *Revue Immunol.*, 1972, **36**, 47-54.

[119] - SMITH (Th.), ORCUTT (M.L.) et LITTLE (R.B.).- The source of agglutinins in the milk of cows. *J. exp. Med.*, 1923, **37**, 153.

[120] - SMITH (C.B.), BELLANTI (J.A.) et CHANOCK (R.M.).- Immunoglobulins in serum and nasal secretions following infection with type I Parainfluenza virus and injection of inactived vaccines. *J. Immun.*, 1967, **99**, 133-141.

[121] - STONE (S.S.) et GITTER (M.).- The validity of the sodium sulphite test detecting immunoglobulins in calf sera. *Bri. Vet. J.*, 1969, **125**, 68-73.

[122] - STONE (S.S.).- Comparison of bovine serum and colostral antibody : effect of colostral antibody on vaccination of calves for contagious bovine pleuropneumonia. *Immunology*, 1970, **18**, 369-377.

[123] - SULLIVAN (A.L.), PRENDERGAST (R.A.), ANTUNES (L.J.), SILVERSTEIN (A.M.) et TOMASI (T.B. jr).- Characterization of the serum and secretory immune systems of the cow and sheep. *J. Immun.*, 1969, **103**, 334-344.

[124] - TADA (T.) et ISHIZAKA (K.).- Distribution of Gamma E forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey. *J. Immun.*, 1970, **104**, 377-387.

[125] - TAYLOR (B.), NORMAN (A.P.), ORGEL (H.A.), STOKES (C.R.), TURNER (M.W.) et SOOTHILL (J.F.).- Transient IgA. Deficiency and pathogensis of infantil atopy. *Lancet*, 1973, **2**, 111-113.

[126] - THOMPSON (R.A.).- Secretory piece, linked to IgM in individuals deficient in IgA. *Nature, Lond.*, 1970, **226**, 946-948.

[127] - TODD (J.D.).- Immune response to parenteral and intranasal vaccinations. *J. Am. Vet. med. Ass.*, 1972, **163**, 807-809.

[128] - TOMASI (T.B. Jr), TAN (E.M.), SOLOMAN (A.) et PRENDERGAST (R.A.).- Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. exp. Med.*, 1965, **121**, 101-124.

[129] - TOMASI (T.B.).- Immunologic dificiency diseases in man (Edit. by Good, R.A.) IV, 270 (the National Foundation, New York, 1968).

[130] - TOMASI (T.B. Jr) et BIENENSTOCK (J.).- Secretory Ig. *Adv. Immun.*, 1968, **9**, 1-96.

[131] - TOMASI (T.B.).- Structure and function of mucosal antibodies. *Ann. Rev. Med.*, 1970, **20**, 281-295.

[132] - TOURVILLE (D.), BIENENSTOCK (J.) et TOMASI (T.B. Jr).- Natural antibodies of human serum saliva and urine reactive with Escherichia coli. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1968, **128**, 722-727.

[133] - TOURVILLE (D.), ADLER (R.H.), BIENENSTOCK (J.) et TOMASI (T.B.).- The human secretory immunoglobulin system : Immunohistological localisation of gamma A, secretory piece and lactoferrin in normal human tissues. *J. exp. Med.*, 1969, **129**, 411-423.

[134] - TREVORROW (V.E.).- Concentration of gammaglobulin in the serum of infants during the 3 months of life. *Pediatriya*, 1959, **24**, 746.

[135] - TREVORROW (V.E.) et WASHBURN (A.H.).- Gammaglobulin synthesis in the first month of life. *Am. J. Dis. Child.* **119**, 296-297.

[136] - VAERMAN (J.P.).- Studies on IgA immunoglobulins of man and animals. Thesis, University of Louvain, Sintal-Louvain (Belgium), 1970.

[137] - VAERMAN (J.P.).- Comparison between several mammalian IgA including the bovine. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1317-1318.

[138] - WALDMANN (T.A.) et STROBER (W.).- Metabolism of immunoglobulins. *Prog. Allergy*, 1969, **13**, 1-110.

[139] - WALDMANN (R.H.).- L'immunoglobuline A et l'immunité cellulaire au cours de l'immunisation locale. *Bull. Inst. Pasteur Paris*, 1971, **69**, 79-90.

[140] - WATSON (D.E.), BRANDON (M.R.) et LASCELLES (A.K.).- Concentration of immunoglobulin in mammary secretion of ruminants during involution with particular reference to selective transfer of IgG. *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1972, **50**, 535-539.

[141] - WILKIE (B.N.), DUNCAN (J.R.) et WINTER (A.J.).- Immune response to genital infection. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1333.

[142] - WILKIE (B.N.) et WINTER (A.J.).- Bovine vibriosis. The distribution and specificity of antibodies induced by vaccination and infection and the immunofluorescence localization of the organism on infected heifers. *Canad. J. comp. Med.*, 1971, **35**, 301-312.

[143] - WILKIE (B.N.), DUNCAN (J.R.) et WINTER (A.J.).- The origin class and specificity of immunoglobulins in bovine cervico-vaginal mucus : vaccination with parenteral immunization and local infection with vibrio fetus. *J. Reprod. Fert.*, 1972, **31**, 359-365.

[144] - WILSON (M.R.).- The influence of preparturient intramammary vaccination on bovine mammary secretions. *Immunology*, 1972, **23**, 947-955.

[145] - WILSON (M.R.), DUNCAN (J.R.), HEISTAND (F.) et BROWN (P.).- The influence of preparturient intramammary vaccination on immunoglobulin levels in bovine mammary secretions. *Immunology*, 1972, **23**, 313-320.

[146] - YURCHAK (A.M.), BUTLER (J.E.) et TOMASI (T.B. Jr.).- Fluorescent localization of immunoglobulins in the tissues of the cow. *J. Dairy Sci.*, 1971, **54**, 1324-1325.

[147] - ZARKOWER (A.).- Histamine in the cow : pre- and post-parturition histamine concentrations in plasma, milk and tissues. *Am. J. vet. Res.*, 1967, **28**, 1751-1755.

*
* *